

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg-L. - M.H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch
Innsbruck - L. Lendle, Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz -
H. Schaefer, Heidelberg - F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert,
Wien - E. Schütz, Münster/W. - H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main -
E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

110. Band · Heft 3



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1958

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster i. W.

- Doz. Dr. med. Wolf Müller-Limmroth und Dr. Volker Güth, Untersuchungen zur Frage nach der Herkunft des Elektoretinogramms. I. Mitteilung. Mit 3 Abbildungen 161
- Dr. Volker Güth und Doz. Dr. med. Wolf Müller-Limmroth, Untersuchungen zur Frage nach der Herkunft des Elektoretinogramms. II. Mitteilung . 183

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin

- Dr. med. Werner M. Treff, Energetische Untersuchungen über den Hautschmerz bei Wärmestrahlung. II. Über die Variabilität der persönlichen und individuellen Reizschwelle und die Brauchbarkeit der Methode. Mit 3 Abbildungen . 198

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien

- Doz. Dr. med. Hans Bornschein, Spontan- und Belichtungsaktivität in Einzel-fasern des N. opticus der Katze. I. Der Einfluß kurzdauernder retinaler Ischämie. Mit 7 Abbildungen 210
- Doz. Dr. med. Hans Bornschein, Spontan- und Belichtungsaktivität in Einzel-fasern des N. opticus der Katze. II. Der Einfluß akuter Jodazetatvergiftung. Mit 5 Abbildungen 223
- Prof. Dr. G. Schubert, Ein entoptisches Hypoxie-Phänomen 232

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Dr. med. Ewald Kapál und Dr. med. Hermann Bader, Ein Modell für die Wirkungsweise der glatten Muskulatur in der Aortenwand. Mit 3 Abbildungen 236

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84,
von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87,
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 10 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster (Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)

Untersuchungen zur Frage nach der Herkunft des Elektroretinogramms*)

1. Mitteilung

Von Wolf Müller-Limmroth und Volker GÜth

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 11. November 1957

Einleitung und Fragestellung

Im Gegensatz zu der Retina niederer Tiere setzt sich die der Vertebraten aus mehreren Zellschichten zusammen, die sich funktionell in drei Ganglien aufteilen lassen. Ein Vergleich mit den hoch entwickelten Augen mancher Vertebraten liegt nahe. Während das Aktionsstrombild bei der einschichtigen Cephalopodenretina räumlich und zeitlich genau dem Reiz entspricht, sind diese Beziehungen schon bei der Insektenretina, deren Rezeptoren mit mehr oder weniger weit entfernt liegenden Ganglien mehr oder weniger stark gekoppelt sind, wesentlich komplizierter. *Autrum*⁵ hat gezeigt, daß das an sich grobe Mosaikbild des Facettenauges durch Bewegungen des Auges, oder des gesehenen Gegenstandes wesentlich verfeinert wird. Wesentlich ist dabei selbstverständlich das zeitliche Auflösungsvermögen des Auges, das wiederum nach *Autrum*⁶, *Granit*⁵² und *Müller-Limmroth* und *Andrée*⁸⁵ vom Abstand des ersten Ganglions von den Rezeptoren abhängt, so daß von den Ganglienzellen her Rückwirkungen auf die Rezeptoren möglich sind (*Autrum*⁶).

Die flächenhafte Anordnung der Wirbeltierretina stellt eine maximale Annäherung der Rezeptoren an die II. und III. Ganglienzellen dar, jedoch liegen gerade an der Stelle schärfsten Sehens, der Fovea der Primaten, die drei zusammengehörigen Neuronen weiter auseinander als in der weniger ausdifferenzierten Retinaperipherie. Die wahrscheinlich rein optischen Belangen dienende Einsenkung der Fovea scheint also für das Auflösungsvermögen wichtiger zu sein als die Lagebeziehungen zwischen Rezeptoren und Ganglienzellen, obwohl auch bei der Vertebratenretina ebenso, wie bei der Insektenretina ständige Fixationsschwankungen für das Auflösungsvermögen wichtig sind (*Autrum*⁵). Die flächenhafte Ausrichtung der Bipolaren auf die Sehelemente (*Ishii*⁶¹) erfolgt im übrigen erst nach der Geburt unter Lichteinwirkung zeitlich nach der Rezeptorenentwicklung (*Vilber*¹³²), weil sie nicht nur für die Rezeptorenankopplung des zentripetalen Leitungsweges, sondern auch für die im ERG zum Ausdruck kommenden retinalen Primärprozesse unerlässlich sind.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Hier sei auf eine Besonderheit in der Verbindung zwischen Rezeptoren und Bipolaren hingewiesen, daß die Bipolaren neben der normalen synaptischen Verbindung mit den Rezeptoren noch einen Zellfortsatz, die Landoigtsche Keule zwischen die Rezeptoren schicken, der möglicherweise wie ein weiterer Rezeptor für die im eigentlichen Rezeptorenlager sich abspielenden Vorgänge wirkt. Da sich in unseren ERG die Tätigkeit der Stäbchen und Zapfen wahrscheinlich nur durch ihre verschiedene Latenzzeit unterscheiden läßt, sei vorweggenommen, daß die Duplizitätstheorie in ihrer krassen Form, z. B. von *Ottoson* und *Svaetichin*⁹⁶⁻⁹⁹ und^{116, 117} vertreten, wohl nicht aufrecht zu erhalten ist. *Granit*^{51, 52} weist darauf hin, daß sich Stäbchen und Zapfen entsprechend ihrer phylogenetischen Verwandtschaft und ihrer morphologischen Ähnlichkeit weder in ihrer Reaktionsweise, noch in ihrer Aufgabe grundsätzlich unterscheiden. Weiterhin sollen die Stäbchen im Hellen eine hemmende Funktion auf die Zapfen ausüben. Sie schließen sich in ihrer Funktion nicht gegenseitig aus, sondern ergänzen sich, indem sie vielleicht einen Teil jenes Regulationsmechanismus bilden, den *Wohlzogen*¹³⁶ durch das Barbiturat Kemithal ausschalten konnte, so daß auf starke Belichtung eine abnorm starke, auf schwache Belichtung eine abnorm schwache Reaktion erfolgte.

Dem ERG stehen neben den Membranpotentialen teils theoretisch, teils praktisch nachgewiesen verschiedene Potentialquellen gerade an den Sinnesorganen zur Verfügung. Die in der Retina entstehende elektrische Energie mag in dem Erregungsablauf eine andere Rolle spielen als die sonst bei der nervösen Erregungsleitung auftretenden Membranpotentialänderungen. So kann im Insektenauge der erwähnte Einfluß, den ein hinter der Retina gelegenes Ganglion auf die elektrischen Äußerungen der Lichtrezeptoren nimmt, dadurch zustande kommen, daß durch die Tätigkeit der Ganglienzellen eine Ordnung, bzw. Umordnung der lichtempfindlichen Moleküle im Rezeptor stattfindet (*Autrum*^{5, 6}).

Morphologisch könnte in der Vertebratenretina diese Ordnung der Moleküle in der Querstreifung der Rezeptorenaußenglieder zum Ausdruck kommen. Sie ist auch als Ursache für die elektrischen Primärvorgänge in der Retina angesprochen worden, wobei sich wie in einer Volta'schen Säule die in den einzelnen Schichten entstehenden Potentiale summieren sollten (*Talbot*¹²⁰). Darüber hinaus könnte in der quergestreiften Struktur eine Resonanz von Lichtwellen bestimmter Wellenlänge entsprechend dem *Zenkerschen* Versuch (zit. b. *Westphal*¹³³) stattfinden, die die Farbung der Rezeptorenaußenglieder muß man auch Effekte, die durch Polarisation des Lichtes entstehen, in Betracht ziehen. Vielleicht wiederum an die Querstreifung gebunden könnte zwischen „Polarisator“ und „Analysator“ ein die Schwingungsebene des Lichtes drehendes Medium liegen. Eine Aussiebung bestimmter Wellenlängen könnte durch den für diese Wellenlänge charakteristischen Drehwinkel geschehen.

Dafür, daß bei den intraretinalen Primärvorgängen der lichtelektrische Effekt eine Rolle spielt, spricht, daß nach Messungen von *Müller-Limm-*

roth⁸¹ bei schwachen Reizen die im ERG freiwerdende Energie der eingestrahlten Lichtenergie entspricht.

Sieht man die Membranpotentiale der Zellen als Quelle des ERG an, so ergeben sich bei der Differenzkonstruktion des ERG Schwierigkeiten, da dann alle Zelloberflächen ihrer Umgebung gegenüber negativ aufgeladen sein müssen. Nimmt man jedoch eine bestimmte Anordnung der intraretinalen elektrischen Widerstände an, so läßt sich auch das Auftreten scheinbar positiver Potentiale im ERG leicht erklären. *Svaetichin*¹¹⁶ zieht zu seiner Differenzkonstruktion die von *Katz*⁶² entwickelte Hyperpolarisationstheorie heran, nach der auch eine positive Aufladung der Zelloberfläche möglich ist. Er weist dabei auf Befunde von *Sjöstrand*¹¹¹ hin, nach denen Stäbchen und Zapfen und ihre Zellkörper von verschiedenen Membranen überzogen sind, die sich eventuell verschieden aufladen können*.

Die langsamen Potentiale, für die die c-Welle Ausdruck ist, und die wahrscheinlich vegetativen und regulatorischen Vorgängen in der Retina und im Pigmentepithel entsprechen, waren bei unserer Versuchsmethode nicht sicher zu erfassen, zumal die c-Welle beim Frosch als Abszissenparallele verläuft. Die c-Welle scheint keine unmittelbaren Beziehungen zum Verlauf der a-, b- und d-Welle zu haben, sie wird deshalb hier nicht weiter berücksichtigt.

Ein Teil der für die Auswertung unserer Versuchsergebnisse wichtigen histologischen Verhältnisse in der Retina wurde erwähnt. Es seien nur noch einige Angaben über die Dicke der einzelnen Zellschichten angeführt. Die an Gefrierschnitten ausgeführten Messungen sind hier wohl am zuverlässigsten, da das Retinagewebe bei der üblichen histologischen Aufarbeitung zu stark schrumpft. Wir möchten die von *Ottoson* und *Svaetichin*⁹⁷ angegebenen Maße übernehmen: In einer Entfernung von 80 μ von der Membrana limitans interna beginnt das Bipolarenlager, in einer Tiefe von 165 μ liegt die Membrana limitans externa, darauf folgt die etwa 75 μ dicke Schicht der Rezeptoren. Die an sich veraltete Einteilung der Retina in 10 Schichten hat für uns insofern einen Sinn, als zwar die funktionelle Reichweite der einzelnen Zellen der Reichweite ihrer Dendriten entspricht, die für uns wichtigen Potentiale und elektrischen Widerstände aber an die Schichten der Zellkörper, Synapsen und der Membranen gebunden sind. So entstand bei der Auswertung der Versuchsergebnisse der Eindruck, als ob der intraretinale Widerstand z. T. an die beiden Körnerschichten gebunden sei, dagegen soll nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von *Sjöstrand*¹¹¹ (zit. nach *Ottoson* und *Svaetichin*,^{98, 116}) die Membrana limitans externa nicht Träger irgendwelcher elektrischer Eigenschaften sein. *Brindley*¹⁷ hat jedoch ebenso wie wir an ihr einen im Verhältnis zu ihrer geringen Dicke erheblichen elektrischen Widerstand gefunden. Nach *Brindley*¹⁷ ist sie die entscheidende Grenzfläche für die Ausbildung eines Ruhepotentials. Eine möglichst genaue Analyse der intraretinalen Widerstandsverhältnisse ist zur Deutung unserer Versuchsergebnisse unerlässlich, wenn man sich vorstellt, daß die ein-

* *Grüsser* (Naturwiss. 44 (1957): 522) leitete neuerdings ebenfalls intrazellulär bei der Katze Zapfenhyperpolarisationspotentiale ab.

dringende Mikroelektrode die Retinapotentiale in ähnlicher Weise abgreift, wie der Mittelabgriff eines Potentiometers. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß sich der Widerstand der in Erregung geratenden Retinaschichten wahrscheinlich stark ändert. Da sicher nicht alle Schichten gleichzeitig in Erregung geraten, wird sich also der retinale Widerstand während des ERG dauernd verändern, so daß es kaum möglich sein wird, die einzelnen Potentiale unverzerrt abzuleiten.

Das senkrecht zur Retinaoberfläche abgeleitete ERG zeigt normalerweise eine an der glaskörperwärts liegenden Elektrode negative und eine positive Welle zu Beginn des Reizes (a-Welle und b-Welle), die im Anschluß an die b-Welle beginnende langsame c-Welle und die nach Ende der Belichtung erscheinende d-Welle, die eine sehr unregelmäßige Form zeigt. Zumindest stellen die a- und d-Welle keine Potentiale für sich dar, sondern werden als Interferenzphänomene angesehen. Trotzdem scheinen sie in ihrer Gestalt als Wellen zur Abgrenzung des Reizes eine Rolle zu spielen: Die Spikefrequenz des Sehnerven läuft der d-Welle und der b-Welle in etwa parallel, während die negative a-Welle die Opticusaktionen z. T. zu hemmen scheint. a- und b-Welle werden zum on-Effekt zusammengefaßt, die d-Welle bildet den off-Effekt. Die b-Welle, nicht wie die a- und b-Welle durch Subtraktion mehrerer Phasen, sondern durch Addition mehrerer gleichgerichteter Phasen annähernd gleicher Latenzzeit entstanden, scheint die Stärke der Helligkeitsempfindung zu bestimmen. Auf die für die Deutung unserer Versuchsergebnisse wichtigen doppelten, b- und d-Wellen, die unter bestimmten Versuchsbedingungen auftreten, soll in der Diskussion eingegangen werden.

Es gibt verschiedene Methoden, einzelne Bestandteile des ERG zu isolieren. Ergebnis dieser Versuche sind die verschiedenen Phasenanalysen, von denen heute die von *Granit*⁵¹ die wichtigste ist. Durch verschiedene Pharmaka lassen sich die positiven schwerer als durch andere Pharmaka die negativen Anteile des ERG unterdrücken. Die durch Pharmaka negative Phase (nach *Granit* P_{III}) beginnt nach Belichtung mit der Latenzzeit der a-Welle mit einem steilen Abfall und steigt weniger steil nach Ende der Belichtung mit der Latenz der d-Welle wieder an. Die positive Phase (nach *Granit* P_{II}) bildet die b-Welle und durch ihren langsamen Abfall nach Ende der Belichtung den Abfall der d-Welle. Es entstehen also neben der b-Welle durch Interferenz von P_{II} und P_{III} die a- und d-Welle. Diese Phasenanalyse ist nach den neueren Versuchsergebnissen in ihrer einfachen Form nicht mehr aufrecht zu erhalten, bildet aber den Ausgangspunkt der modernen Phasenanalysen. Die pharmakologische Methode stellt einen schweren Eingriff für die Retina dar, zumal mit Sicherheit die positiven und negativen Potentiale, von denen eins jeweils ausgeschaltet wird, nicht nebeneinander herlaufen, sondern sich gegenseitig in ihrem Verlauf beeinflussen. Greift man mit Mikroelektroden die einzelnen Potentiale ab, in der Hoffnung, sie an ihrem Ursprungsort weitgehend isoliert zu erhalten, so setzt man zwar auch erhebliche Schäden gerade am Ableitungsort, läßt aber die funktionellen Beziehungen zwischen den Komponenten des ERG bestehen.

Die Mikroelektrodenteknik wurde an der Retina zuerst von *Granit* und *Svaetichin*⁵⁴, später von *Ottoson* und *Svaetichin*^{96-99, 116, 117} und von *Tomita* und *Mitarb.*¹²⁴⁻¹²⁸ und von *Motokawa*, *Oikawa* und *Tasaki*⁷⁷ ange-

wandt. Ein Kriterium, nach dem man die auftretenden Phasen unterscheiden kann, ist ihre Latenzzeit. Diesen Untersuchungen dienen die Doppelreizmethode (*Einthoven* und *Jolly*³⁹, später u. a. *Andrée* und *Müller-Limmroth*² und *Müller-Limmroth* und *Wirth*⁹⁰), außerdem die häufig angewandte Flimmerlichtmethode (u. a. *Dodt* und Mitarbeiter,^{32, 33, 35}). Die Phase P_{II} soll in den Stäbchen, P_{III} in den Zapfen vorherrschen. Dabei soll P_{II} eine erregende, P_{III} eine hemmende Funktion in der Retina ausüben. Die Versuche mit Doppel- und Flimmerbelichtung zeigen darüber hinaus die Eigenschaften der einzelnen Phasen bezüglich ihrer Latenzzeit, Refraktärzeit, Anstiegssteilheit usw., die für die Deutung der Funktionen der einzelnen Phasen wichtig sind.

Tomita und Mitarbeiter¹²⁴⁻¹²⁸ stachen Mikroelektroden vom Glaskörper her in die Retina ein. Bei langsamem Vordringen der Elektrode zeigte sich auf Belichtung zunächst ein „intraretinales Potential“, das ein Spiegelbild des normalen ERG mit fehlender a-Welle und etwas verkürzter Latenzzeit darstellt. Nach *Tomita* und *Torihamas*¹²⁸ handelt es sich dabei wahrscheinlich um das Generatorpotential der ihm parallellaufenden Optikusaktionen. Mit Hilfe von 2 konzentrischen Mikroelektroden von denen die innere die Spitze der äußeren maximal um 30 μ überragt, hat *Tomita* kürzlich die von *Svaetichin*¹¹⁹ als Zapfenpotential deklarierte Monophasie zwar auch in Rezeptorennähe — etwa 80–90 μ von der Glaskörperseite der Retina entfernt — gesehen, aber sie war mit Sicherheit ein extrazelluläres Potential, das in einer rezeptorennahen Schicht, aber nicht in den Rezeptoren selbst produziert werden soll. Dieses Potential wird bei Ableitung mit normaler Elektrode durch die a-, b- und d-Welle überlagert. Bei weiterem Vordringen der Elektrode tritt zunächst das intraretinale Potential in den Vordergrund, immer überlagert von der nach der *Granitschen* Phasenanalyse durch P_{II} und P_{III} gebildeten a-, b- und d-Welle. Schließlich kehren sich diese Wellen um, so daß sie, wenn sich die Mikroelektrode in Skleranähe befindet, die gleiche Richtung haben, wie die Wellen des selbst ERG-ähnlichen intraretinalen Potentials. *Tomita* und Mitarbeiter¹²⁴⁻¹²⁸ trennen also die Phasen P_{II} und P_{III}, die bei Vordringen der Mikroelektrode eine Potentialumkehr zeigen, von dem „intraretinalen Potential“ ab, das sich nicht umkehrt. Neben dem ERG-ähnlichen intraretinalen Potential zeigen sie — wie erwähnt — neuerdings ein weiteres, das eine Monophasie darstellt.

Es ist schwer, die einzelnen Potentialquellen in der Retina zu lokalisieren, zumal die Lokalisation der eindringenden Mikroelektrode selbst erhebliche Schwierigkeiten macht. Auch ist über die Abgriffsbedingungen in der Retina wenig bekannt. Andere Versuche, die Retinapotentiale zu lokalisieren, bestanden darin, daß man Pharmaka auf das Auge einwirken ließ, die isoliert einzelne Schichten der Netzhaut histologisch nachweisbar schädigen, und die dabei vorkommenden Veränderungen des ERG untersuchte. Die Ergebnisse der verschiedenen Versuche sind sehr unterschiedlich. So lokalisierten *Ottoson* und *Svaetichin*^{97, 99, 116, 117} das ERG ausschließlich in den Rezeptoren, *Noell*^{94, 95} nimmt auf Grund der Wirkung verschiedener Pharmaka an, daß das ERG in einer Schicht entstehen

müsse, die zwischen der Grenze von Rezeptoreninnen- und -außengliedern einerseits und der inneren Grenze der inneren Faserschicht liegt. Tomita und Torihama¹²⁸ sehen den Ursprungsort der a-, b- und d-Welle in den Bipolaren. Nur in Analogie zu dem Avertebraten-ERG sollen auch die Rezeptoren an der Entstehung des ERG beteiligt sein. Neuerdings hat Svaetichin allein¹¹⁹ und zusammen mit Jonasson¹¹⁸ neben helligkeitsempfindenden Zapfen Doppelwellenlängendiskriminatoren gefunden, die entsprechend der Heringschen Farbtheorie als Doppelzapfen vom R-G- bzw. G-B-Typ für Grün, bzw. Gelb mit Depolarisation, für Rot, bzw. Blau mit einer Hyperpolarisation reagieren. Motokawa, Oikawa und Tasaki⁷⁷ haben mit ähnlicher Methodik an der Warmblüterretina je nach der Wellenlänge des Reizlichtes eine De- oder Hyperpolarisation gefunden, konnten aber ihre Entstehung in den Zapfen nicht sicher nachweisen. Granit⁵² hält die Bipolaren und die äußere plexiforme Schicht für die Erzeuger von P_{II}, P_{III} soll in den Rezeptoren entstehen. Best^{13, 14} hält auch die Ganglienzellen für den Ursprung des ERG.

Schließlich sollen noch kleine frequente Entladungen erwähnt werden, die sich den eigentlichen Wellen des ERG überlagern. Es handelt sich nicht um die Optikusentladungen, sondern nach der Meinung vieler Autoren um die Generatorpotentiale des Sehnerven. Nach Best^{13, 14} sind sie die Grundlage des gesamten ERG. Vielleicht bestehen auch Beziehungen zu den häufig beschriebenen multiplen a-, b- und d-Wellen (Goto und Toida⁴⁷). Barlow⁸ fand derartige Wellen vor allem bei absterbenden Präparaten. Ottoson und Svaetichin⁹⁸ leiteten solche Potentiale aus dem Bipolarenlager ab, Barlow^{8, 9} fand in Glaskörperrnähe rhythmische Entladungen, die häufig bestimmten Teilen des ERG überlagert sind. Wenn man annimmt, daß sich die Zapfen- und Stäbchenpotentiale nur durch ihre Latenzzeit voneinander unterscheiden, so muß man damit rechnen, daß bei gleichzeitigem Auftreten dieser Potentiale eine Aufsplitterung des ERG erfolgt. Auch dadurch können frequente Potentiale vorgetäuscht werden.

Die hier zusammengestellten Versuchsergebnisse dienen dem Vergleich und als Grundlage für die Deutung unserer Ergebnisse. Der Gegensatz zwischen den bisher durch Mikroelektrodenteknik gefundenen Ergebnissen und ihrer Interpretation veranlaßte uns, dieses Problem der ERG-Entstehung anzugehen, um damit zur Klärung der noch offenen Fragen beizutragen, zumal die Mikroelektrodenteknik mit ihren direkten Messungen eine wesentliche Ergänzung aller durch indirekte Methoden gefundenen Ergebnisse bringen muß.

Methodik

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Methodik wurde bereits veröffentlicht (Müller-Limmroth und Güth⁸⁷). Als Mikroelektroden wurden von uns elektrolytgefüllte Glaspipetten verwandt, deren Spitzendurchmesser 1–2 μ betrug. Zur Füllung wurde 1,5 mol. Kaliumchloridlösung verwandt. Der Übergang auf das Eingangskabel erfolgte über einen chlorierten Silberstab mit möglichst großer Oberfläche. Die indifferente Elektrode, die gleichzeitig als Träger des Präparates diente und in eine kleine feuchte Kammer eingebaut war, war mit

Ringeragar gefüllt. Der Übergang auf das Kabel erfolgte wie bei der Erdelektrode über KCl-Lösung und einen Chlorsilberstab. Die feuchte Kammer, die gleichzeitig die indifferente und die Erdelektrode trug, war in einen Mikro-manipulator eingebaut, der die differente Mikroelektrode führte. Die Elektrode wurde in Schritten von $10\ \mu$ langsam eingestochen. Eine Kontrolle der wirklichen Einstichtiefe während des Versuchs war nicht möglich. Aus den Versuchsergebnissen und aus den Ergebnissen der in der Methodik beschriebenen Widerstandsmessungen war zu entnehmen, daß die Elektrode gleichmäßig in das Präparat eingedrungen war.

Als Präparate nahmen wir weitgehend isolierte Froschretinae. Vom isolierten Bulbus wurden Cornea und Linse mit Iris entfernt und die verbleibende hintere Bulbushälfte zur Untersuchung als „inverses Präparat“ (im Gegensatz zum „inverted praeparat“ nach Tomita¹²⁴⁻¹²⁸, das unserem eversen entspricht) verwandt. Die Elektrode wurde, was erhebliche Schwierigkeiten machte, bei diesem Präparat durch den Glaskörper hindurch in die Netzhaut eingestochen. Aus diesem inversen Präparat ließ sich ein everses herstellen, indem man vom Rand des Augenbeckers her ein dreieckiges Stück Sklera mit Pigmentepithel entfernte. Die indifferente Elektrode, die beim inversen Präparat der Sklera anlag, lag nunmehr am Glaskörper, während die Mikroelektrode von der freigelegten Rezeptorenseite her eindrang.

Das Reizlicht der Belichtungslampe wurde entweder durch ein Linsensystem oder über einen Glasstab an das Präparat herangeführt, wobei eine Fläche von wenigen mm^2 mit einer Intensität von 1000–2000 lx 1 s lang belichtet wurde. Aus dem belichteten Bereich wurde das Potential abgeleitet. Auf den Adaptationszustand der Retina konnte nur wenig Rücksicht genommen werden. Meist wurde nach 15 s Dunkeladaptation registriert. Die Aktionspotentiale wurden wegen des hohen Elektrodenwiderstandes von mehreren $\text{M}\Omega$ über eine Kathodenfolgerstufe (Kathodenverstärker) einem Differentialverstärker und Hauptverstärker in DC-Kopplung zugeführt (J. F. Tönnies, Freiburg). Den im Hauptverstärker eingebauten Sichtrohren war ein zweites Braunsches Rohr im Registriergerät (Atlas-Elektrokardiograph) parallelgeschaltet. Die Reizmarkierung erfolgte durch ein Photoelement. Die Versuche erfolgten in einem zweifachen Faradayschen Käfig, der auch den Vorverstärker enthielt. Alle Metallteile der Versuchsanordnung wurden über eine Eigenleitung geerdet.

Ergebnisse

Wenn man bei der Ableitung des ERG die Ableitbedingungen dadurch verändert, daß man die differente Elektrode in die Retina eindringen läßt, so daß sie sich einer gegenüberliegenden indifferenten Elektrode nähert, so könnte man erwarten, daß das zwischen beiden Elektroden entstehende ERG nach und nach kleiner wird und schließlich verschwindet. Statt dessen beobachtet man eine Umkehr des ERG, die nun allerdings nicht so erfolgt, als ob beide Elektroden einfach vertauscht würden. Die Amplitude des ERG ist nach der schrittweisen Umkehr der Potentiale verkleinert, was allerdings nicht allein abgriffsbedingt ist; denn wie eine Wiederholung des Versuchs am gleichen Präparat leicht beweist, spielen hier auch Absterbeerscheinungen eine Rolle. Bei eingehender Betrachtung der Versuchsergebnisse stellt man fest, daß sich einzelne Teilphasen des ERG verschieden schnell und in verschiedener Tiefe umkehren, während andere Bestandteile ihre Richtung überhaupt nicht ändern. (Originalabb. s. Müller-Limmroth u. Güth⁸⁷). So entsteht die ERG-Umkehr z. T. durch die Umkehr einzelner Potentiale, z. T. dadurch, daß sich zwischen umge-

kehrten und nicht umgekehrten Potentialen neue Interferenzmöglichkeiten ergeben, wodurch eine Umkehr einer Welle vorgetäuscht werden kann mit gleichzeitiger Veränderung der Latenzzeit. Es ist z. B. auffällig, daß in allen Stadien der Versuche ein bei unserer Polung positives Potential vorherrscht, das sich nicht umkehrt, wohl aber an der Bildung der positiven Anteile sowohl der aufrechten als auch der umgekehrten Anteile des ERG beteiligt ist. Weiterhin ist zu bemerken, daß die Form des ERG, nachdem sie in den oberflächlichen Schichten glatt verlief, sich in einer Tiefe von 100—200 μ aufsplittert, um in größerer Tiefe nach Umkehr der Potentiale wieder einen glatten Verlauf anzunehmen. Auch diese Tatsache zeigt ebenso wie das völlig unregelmäßige Verhalten des schon an sich unregelmäßig gestalteten off-Effekts, der sich in manchen Versuchen umkehrt, in anderen nicht, daß eine einfache Umkehr aller Potentiale nicht vorliegen kann. Immerhin verändern sich, wenn überhaupt, die Potentiale des off-Effekts immer gleichzeitig mit denen des on-Effekts, was schon die Zusammengehörigkeit beider Teile beweist.

Latenzzeit, Form, Reihenfolge, Richtung und gleichzeitige Reaktionen in on- und off-Effekt auf Änderungen der Versuchsbedingungen sind die Merkmale, die es ermöglichen, identische Potentiale in on- und off-Effekt von Einzel-ERG oder von einer Serie zusammengehörender ERG zu erkennen. Naturgemäß sind die Latenzzeiten identischer Potentiale schon während einzelner Versuche Schwankungen unterworfen, die näher untersucht wurden. Wichtig ist, daß keine gesetzmäßige Abhängigkeit der Latenzzeit von der Einstichtiefe und von der Versuchsdauer (max. 30—40 min) bestand. In allen ERG wurden die Latenzzeiten sämtlicher auftretender Potentialschwankungen im Bereich der a-, b- und d-Welle gemessen. So ergab sich die Möglichkeit, Formeigentümlichkeiten bezüglich ihrer Latenzzeit während eines Versuches auch bei Umkehr der zugehörigen Potentiale zu verfolgen, den Mittelwert der Latenzzeit und die Streuung der Ergebnisse zu bestimmen. Ist die Latenzzeit der Potentialschwankungen bei der Beurteilung des einzelnen Versuchs als die einzige nahezu unveränderliche Größe entscheidend, so variieren die Latenzzeiten bei den verschiedenen Versuchen doch so stark, daß ein Vergleich lediglich zwischen ihnen nur bei der Betrachtung der Reihenfolge, in der die Schwankungen das ERG bilden, oder die Reihenfolge, in der sie während des Versuchs ihre Richtung ändern, möglich ist. Die Tiefenangaben bei dem einzelnen Versuch ist nicht so zuverlässig, daß die Tiefe, in der ein Potential auftritt, nicht unmittelbar zu seiner Identifizierung beitragen kann, sondern man kann nur, wie sich erst im Vergleich vieler Versuchsergebnisse zeigen wird, aus dem Auftreten eines Potentials auf die Schicht, aus der abgeleitet wurde, schließen.

Es ist notwendig, zunächst für den on-Effekt allein die das ERG bildenden Phasen zu beschreiben, da, wie schon erwähnt, sich der off-Effekt so unberechenbar verhält, daß seine Beschreibung erst später an Hand schon bekannter Potentiale erfolgen kann. Auch sollen zunächst nur die Potentiale beschrieben werden, die in on- und off-Effekt eine gleichzeitige Reaktion zeigen, d. h. die sich über das ganze ERG erstrecken.

Die frequenteren Potentiale sollen in einem gesonderten Abschnitt dargestellt werden. Um a priori die Bezeichnungen der Phasen nebeneinanderzustellen, sei kurz das Ergebnis der Phasenanalyse vorweggenommen. Dazu mag die Abb. 1 dienen. Es lassen sich zwei Potentialpaare unterscheiden, von denen das eine auf Beginn und Ende der Belichtung schnell reagierende Paar als Monophasie verläuft, während das andere träger reagierende auf Beginn und Ende der Belichtung hin einen vorübergehenden Anstieg zeigt und damit einen wesentlichen Anteil der b- und d-Welle bildet. Das erste Potentialpaar, dessen Ursprung wir in die Rezeptoren verlegen möchten, könnte dem Potentialpaar P_{II} - P_{III} der Granitischen Phasenanalyse entsprechen, seine Benennung erfolgte dementsprechend. Das andere Potentialpaar entspricht wohl dem von Tomita und Mitarbeitern¹²⁴⁻¹²⁸ beschriebenen intraretinalen Potential. Das der Phase P_{II} entsprechende Potential wurde bei uns U_{x_1} , das der Monophasie P_{III} entsprechende U_{x_2} genannt. Durch Interferenz zwischen einem monophasischen und einem entgegengesetzt ausgerichteten biphasischen Potential entsteht die Form des ERG. Nach unserer Ansicht sind alle Potentiale gleichgerichtet, eine scheinbare Trennung in positive und negative Potentiale ist, wie noch zu beschreiben ist, abgriffsbedingt.

(Zu der nun folgenden Beschreibung des on-Effekts sei vorangestellt, daß an der differentiellen Elektrode positiv erscheinende Potential als positiv bezeichnet wird.) Das ERG, das mit unseren Methoden von der Oberfläche des eversen Präparates abgeleitet wird, entspricht in seiner einfachen Form den vom intakten Bulbus abgeleiteten ERG (Abb. 1). Es fällt lediglich der etwas spitzere Verlauf von b- und d-Welle auf, was man leicht durch den punktförmigen Abgriff mit der Mikroelektrode erklären kann, die eine Interaktion mit entfernter entstehenden Potentialen vermeidet. Daß die a-Welle mit der halben Amplitude der b-Welle auffallend groß ist, mag ein Hinweis dafür sein, daß sie in der Nähe der differentiellen Elektrode entsteht. (Befindet sich demgegenüber beim inversen Präparat die differente Elektrode in derselben, also in der Rezeptorenschicht und damit in der Nähe der indifferenten Elektrode, so ist, wie zu erwarten, die a-Welle besonders klein.) Bei der Oberflächenableitung geht die a-Welle unmittelbar in die b-Welle über. Es erfolgt also keine zeitliche Verschiebung der a- gegen die b-Welle. Man hat deshalb angenommen, daß der on-Effekt ebenso wie der off-Effekt durch Interferenz zwischen Potentialen verschiedener Richtung (P_{II} und P_{III}) entstehen müsse. Allerdings bereitet dabei die der b-Welle vorgelagerte x-Welle (Armington³) einige Schwierigkeiten. Als erste Veränderung des ERG beim Eindringen der Elektrode in tiefere Schichten flacht sich bei 110—140 μ Tiefe die a-Welle ab, ohne Latenz- und Gipfelzeit zu verändern. In dieser Tiefe liegt die Membrana limitans externa und beginnt die äußere Körnerschicht. An dieser Stelle zeigte sich auch bei den in der Methodik (Müller-Limmroth und Güth⁸⁷) beschriebenen Messungen ein plötzlicher Anstieg des elektrischen Widerstandes, der bei der Erörterung der Abgriffsbedingungen noch eine Rolle spielen wird. (Bis zum Ver-

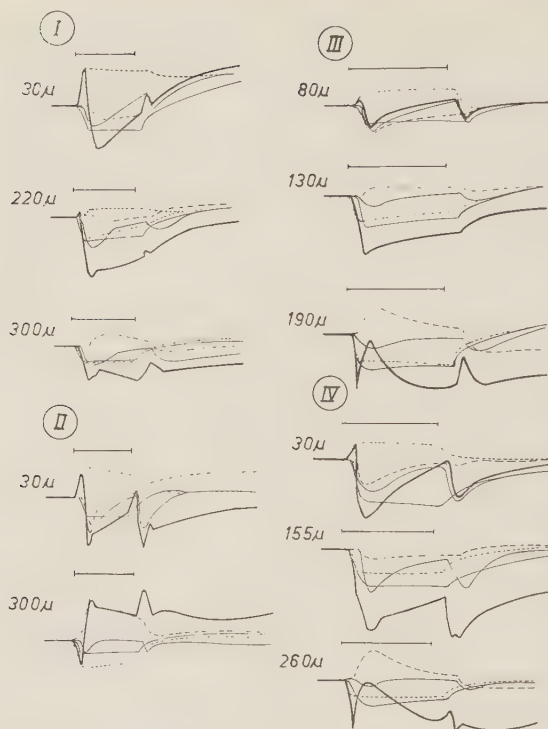


Abb. 1. Darstellung unserer Phasenanalyse an vier Versuchsbeispielen. Die ERG (dicke Linie) wurden abgepaust. Da man die absolute Größe der einzelnen Phasen nicht genau bestimmen kann, wurde in dieser Zeichnung auch nicht darauf geachtet, daß ihre Summe genau den zugrundeliegenden ERG entspricht. Es soll nur der zeitliche Ablauf der Potentiale gezeigt werden. Neben dem dick gezeichneten ERG sind die einzelnen Phasen folgendermaßen dargestellt:

Dünn ausgezogene Linien: das Potentialpaar $U_{x_1} + U_{x_2}$.

Gestrichelt: P_{II}

Punktiert: P_{III}

schwinden der a-Welle spielt sich im off-Effekt meist keine Veränderung ab, nur manchmal entsteht vor der d-Welle eine kleine negative Spitze.) Erst jetzt zeigt sich, daß die a-Welle nicht einheitlicher Natur ist. Im Anstieg der nun positiv werdenden a-Welle entsteht eine negative Spitze, der Beginn einer noch nicht umgekehrten Phase. Auch diese Phase kehrt sich um, so daß die a-Welle schließlich wieder eine mehr oder weniger einheitliche Form hat. Solange aber die a-Welle noch aufgespalten ist, lassen sich an ihr die beiden Komponenten durch ihre Latenzzeit unterscheiden, und zwar hat die sich zuerst umkehrende Komponente auch die kürzere Latenzzeit. Merkwürdigerweise wird die noch negative a-Welle meist von dem schnell auftretenden Potential beherrscht, während nach Umkehr das eine oder andere vorherrscht, manchmal auch beide Komponenten gemeinsam eine zweigipflige a-Welle bilden. Ein ähnliches Verhalten zeigt angedeutet auch die b-Welle, so daß man annehmen kann, daß die Phasen, die das in der oberflächlichen Retinaschicht ableitbare ERG bilden, aus je zwei Komponenten bestehen. Da sich, wie sich zeigen wird, das Potentialpaar $U_{x_1} - U_{x_2}$ nicht umkehrt, muß die Zweiteilung den Rezeptorpotentialen P_{II} und P_{III} zugeschrieben werden. Eine Unterteilung in Stäbchen- und Zapfenpotentiale liegt nahe, wobei das langsamere Potential jeweils den Stäbchen zuzuschreiben wäre. Dem entspricht, daß sich das langsamere Potential analog der tieferen Lage der Stäbchenzellkörper später umkehrt als das Zapfenpotential. Nach Ottoson und Svaetichin⁹⁸ werden bei der Abtragung des Pigmentepithels die Stäbchen

leicht geschädigt, so daß in den Oberflächenableitungen das Zapfenpotential zwangsläufig vorherrschen muß.

Die Vorgänge an der b-Welle lassen sich nicht so gut verfolgen. Offenbar kehrt sich das ziemlich langsam ablaufende Stäbchenpotential in einer breiten Schicht um, so daß es schon vor der b-Wellenumkehr verschwindet und erst nach vollständiger Umkehr des ERG wieder auftaucht. Die Umkehr der Stäbchen-b-Welle setzt damit ein, daß die noch positive b-Welle und Verkürzung ihrer Gipfelzeit eine spitzere Form annimmt. Das Stäbchenpotential scheint dabei vollständig auszufallen, um erst am Ende des Versuchs wieder zu erscheinen und der dann umgekehrten b-Welle ihre typische Form zu verleihen, wobei die Gipfelzeit wieder ansteigt und an Stelle der zuvor sichtbaren Spitze ein Knick im Anstieg zurück bleibt. Wiederum tritt die langsame Komponente bei Oberflächenableitung oft nicht in Erscheinung, ein der durch ein anderes Potential gebildeten a-Welle analoges Verhalten. Die Umkehr der b-Welle erfolgt ebenso schnell wie die der a-Welle, beginnt aber etwas später, oft erst nach vollständiger Umkehr der a-Welle. Allerdings erreicht die nun negative, zunächst noch spitze b-Welle bis zum Ende des Versuchs fast nie die Nulllinie, während die Amplitude der jetzt positiven a-Welle größer als die der b-Welle ist. Das ist ein Zeichen dafür, daß sich dem ERG in jeder Phase des Versuches ein positives Potential überlagert, das seine Richtung nicht ändert, und erst gegen Ende des Versuches langsam verschwindet. Wahrscheinlich handelt es sich um das von Tomita und Mitarbeitern¹²⁴⁻¹²⁸ beschriebene, bei ihm negativ bezeichnete intraretinale Potential. Die Form dieses von uns U_x genannten Potentials kann, wie erwähnt, nicht einheitlicher Natur sein. Seine Form läßt sich schwer bestimmen, weil es während des Versuches niemals durch Richtungsänderung besonders hervortritt.

Die Umkehr von a- und b-Welle erfolgt somit allein durch die Umkehr der auch von uns als Rezeptorenpotentiale angenommenen Phasen P_{II} und P_{III} . Bei Eindringen der Elektrode von der Rezeptorenseite her kehren sich — wie noch zu besprechen ist — wahrscheinlich im Bereich der äußeren Körnerschicht nacheinander das Zapfenpotential- P_{III} und nach Verschwinden des Stäbchenpotentials- P_{II} das Stäbchenpotential- P_{III} um, so daß bis zu der bald erfolgenden Umkehr des Zapfenpotentials- P_{II} P_{III} und P_{II} eine gemeinsame positive Welle bilden. Nach Umkehr des Zapfenpotentials- P_{II} erscheint auch das umgekehrte Stäbchenpotential- P_{II} wieder. Während der ganzen Zeit bleibt dagegen das intraretinale Potential U_x unverändert.

Diese Vorstellung wurde nicht allein aus dem Verhalten des on-Effekts, sondern unter Berücksichtigung des off-Effekts entwickelt, der auf Grund seines unregelmäßigen Verhaltens allerdings direkt wenig zur Entwicklung dieser Phasenanalyse beitrug, aber immerhin als Kriterium für die Richtigkeit der Phasenanalyse dienen konnte, weil eine dem regelmäßigen Ablauf des on-Effekts entsprechend einfache Vorstellung den vielfältigen Formen des off-Effekts gerecht werden muß. Die Voraus-

setzung für die Erklärung des off-Effekts, daß an ihm die gleichen Potentiale wie am on-Effekt beteiligt sind, ist dadurch gegeben, daß im Laufe des Versuchs Änderungen in on- und off-Effekt stets gleichzeitig auftreten. Man muß sich klar machen (Abb. 1), daß bei den Monophasien P_{III} und U_{x_2} einem Potentialanstieg im on-Effekt ein Potentialabfall im off-Effekt entsprechen muß, während P_{II} und U_{x_1} in on- und off-Effekt in gleicher Weise aktiviert werden, wenn man davon absieht, daß im off-Effekt die Reaktion auf den Beginn der Belichtung meist noch nicht ganz abgeklungen ist. Die zunächst willkürliche Annahme, daß die Reaktionen im off-Effekt mit der gleichen Latenzzeit erfolgen wie im on-Effekt, scheint sich in etwa zu bestätigen, obwohl eine oft etwas größere Latenzzeit im off-Effekt gegebenenfalls als normal angesehen wurde. Die Betrachtung des off-Effekts zeigt weiterhin eine Zweiteilung des Potentials U_x an. Die Latenzzeit der Monophasie U_{x_2} liegt zwischen der des Zapfen- und der des Stäbchenpotentials P_{III} , die der Phase U_{x_1} scheint etwa der Latenzzeit der b-Welle zu entsprechen.

Einige typische Formen des off-Effekts seien beschrieben: Der off-Effekt kann einer positiven Spitze von etwa der Form der positiven b-Welle entsprechen, die in solchen Fällen oft durch das Potential U_{x_1} beherrscht wird. Dann stellt das ERG in etwa die Form der Phase U_{x_1} dar. Daraus, daß die Latenzzeit des a-Wellengipfels hier etwa der des off-Effekts entspricht, kann man schließen, daß die Latenzzeit des a-Wellengipfels gleichzeitig die Latenzzeit von U_{x_1} darstellt. Nach Umkehr der a-Welle kann auch die Phase P_{III} in den Vordergrund treten, dann zeigt der off-Effekt gleichfalls eine Umkehr. Auch kann P_{II} die b-Welle bilden, während in der d-Welle U_{x_1} vorherrscht. Dann kehrt sich die d-Welle im Gegensatz zur b-Welle nicht um. Hierbei erscheint häufig vor der positiven d-Welle nach Umkehr der a-Welle eine kleine negative Spitze, ihrer Latenzzeit nach wahrscheinlich durch die umgekehrte Phase P_{III} gebildet. Diese Spitze kann so groß werden, daß das Bild eines diphasischen off-Effekts entsteht oder eine Umkehr der d-Welle mit gleichzeitiger Latenzzeitverkürzung vorgetäuscht wird. Vor der Umkehr wird jedoch die d-Welle durch U_{x_1} , nach der Umkehr entsprechend der Phasenanalyse von *Granit*⁵¹ durch Interferenz von P_{II} und P_{III} gebildet. Es kommt auch eine echte Umkehr des off-Effekts ohne Veränderung der Latenzzeiten vor, der dann also allein durch die Potentiale P_{II} und P_{III} gebildet wird. Auch in diesem Falle kann die d-Welle der b-Welle, die dann wahrscheinlich ausschließlich durch die Rezeptorenpotentiale gebildet wird, ähnlich sein. Auffällig ist, daß nun an Stelle der wenig ausgeprägten Phase U_{x_1} die Monophasie U_{x_2} das Bild beherrscht. In anderen Versuchen ist die d-Welle gegenüber der a- und b-Welle klein. Daß Sie bei oberflächlicher Ableitung negativ ist zeigt, daß sie nicht allein von den Rezeptoren gebildet sein kann. Auch ändert sich die d-Welle nach der a-Wellenumkehr nur dadurch, daß sich ihr neue Potentiale überlagern. Offensichtlich wird die während des gesamten Versuchs unveränderte negative Spitze durch Potentiale gebildet, die an der Umkehr der Rezeptorenpotentiale nicht teilnehmen, also durch intraretinale Potentiale. Da die Spitze offenbar eine Interferenzerscheinung ist, müssen folglich zwei intraretinale Potentiale, eben U_{x_1} und U_{x_2} , vorhanden sein. Dadurch, daß U_{x_1} reaktiviert wird, während U_{x_2} zur Nulllinie abzufallen beginnt, entsteht der entgegengesetzte Verlauf der an sich gleichgerichteten Potentiale. In diesem näher beschriebenen Versuch überlagern sich die Rezeptorenpotentiale erst nach ihrer Umkehr der d-Welle, so daß die d-Wellenumkehr ganz ausbleibt. Es ist auffällig, daß Potentiale, die im on-Effekt eines ERG eine große Rolle spielen, im off-Effekt ganz in den Hintergrund treten können und umgekehrt. Gründe dafür lassen sich in den intraretinalen Widerstandsverhältnissen finden.

Es wurde schon erwähnt, daß der ERG-Verlauf besonders im Stadium der Umkehr nicht glatt ist. Das ist nur an den Stellen, wo regelmäßig neue Potentiale auftreten, ohne weiteres zu erklären. Zu den langsam ablaufenden Potentialen kommen noch schnellere rhythmische hinzu. (Sie sind natürlich von den unabhängig von der Belichtung auftretenden, gelegentlich auch regelmäßig gestalteten Störpotentialen abzutrennen. Allerdings kommen auch meist durch Erschütterungen hervorgerufene Störungen vor, die während eines Versuches immer an der gleichen Stelle der ERG auftreten). Ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Frequenz der Störpotentiale und der Streuung der Meßwerte der Latenzzeit in einem Versuch besteht nicht. Da die Streuung der Latenzzeiten zu Beginn des on- und off-Effekts berechnet wurde, kann man annehmen, daß diese Schwankungen dem Beginn des on- und off-Effekts nicht überlagert sind, sie müßten sonst die Streuung beeinflussen. Für diesen Befund ist eine Beobachtung von Barlow⁸ bemerkenswert, der rhythmische Entladungen an den Ganglienzellen beobachtete, die allein durch den Elektrodendruck auf das Präparat ausgelöst wurden. Barlow⁸ weist u. a. darauf hin, daß absterbende Präparate zu derartigen Spontanentladungen neigen. Von diesen Störpotentialen sind jedoch deutlich die regelmäßigen Oszillationen zu unterscheiden, die sich nur über bestimmte Teile des ERG erstrecken. Und zwar beginnen diese Potentiale, die sich bei den meisten Versuchen nur bei oberflächlicher Ableitung aus dem allgemeinen Störpegel herausheben, wahrscheinlich in jedem ERG eines Versuchs mit der gleichen Latenzzeit kurz vor dem b-Wellengipfel. Die ersten dem Gipfel der b-Welle überlagerten Wellen haben eine kürzere Dauer — durchschnittlich etwa 30 ms — als die auf dem Abfall befindlichen mit einer Dauer von 60 ms. Mit Beginn des off-Effekts verschwinden diese Wellen. In den Versuchen, in denen entsprechend der Phasenanalyse des off-Effekts U_{x_2} den off-Effekt einleitet, werden sie zu Beginn des Abfalls dieser Monophasie unsichtbar. Meist verschwinden die Potentiale im Laufe des Versuchs mit der Umkehr der a-Welle. Bleiben sie sichtbar, so sind sie so klein, daß sich nicht feststellen läßt, ob sie sich ebenso umgekehrt haben, was aus der Richtung der ersten Welle zu ersehen sein müßte*. Die Wellen können in jeder Phase der Belichtung unterbrochen werden, haben also keinen Einfluß auf die Latenzzeit der d-Welle. Es ist schwer, diese Wellen in der Retina zu lokalisieren. Wahrscheinlich gehören sie dem gleichen Retinabereich an wie die intraretinalen Potentiale, wobei sich wiederum die merkwürdige Tatsache ergibt, daß sich diese Potentiale in der Schicht am deutlichsten nachweisen lassen, in der sie wahrscheinlich nicht entstehen. Das läßt sich durch die bei unseren Versuchsbedingungen herrschenden Widerstandsverhältnisse leicht erklären (s. u.). Eine Beobachtung macht eine enge Beziehung zu den intraretinalen Potentialen wahrscheinlich: Wie schon beschrieben, lassen sich auf dem Gipfel der b-Welle lokalisierte frequente und weniger frequente Wellen unterscheiden, die sich von der Spitze der b-Welle bis zum

* Brindley¹⁷ beschreibt ganz entsprechende Wellen, die sich nicht umkehren.

Beginn der d-Welle erstrecken. Sie können gleichzeitig vorkommen. Fehlen die frequenten Wellen, so herrscht meist die Phase U_{x_2} vor. Herrscht dagegen U_{x_1} vor, so treten meist die frequenten Wellen in den Vordergrund. Die schnellen Oszillationen gehören dem Summen-Potential U_{x_1} an. Allerdings ist es merkwürdig, daß sie bei uns wie bei *Brindley*¹⁷ nur im on-Effekt auftreten und nicht, wie von anderen Autoren beschrieben, auch im off-Effekt.

Beim Ausmessen der Latenzzeiten einzelner ERG fiel auf, daß häufig Formeigentümlichkeiten einzelner Kurven sich über mehrere ERG der gleichen Schicht erstrecken. Meist handelte es sich um atypische kleine Wellen, die mit der Phasenkonstruktion nicht in Einklang zu bringen waren und auch nur jeweils in einer Schicht von 50—90 μ Dicke bestehen blieben. Es handelte sich also weder um eine phasenbedingte Aufspaltung, noch um die oben beschriebenen Oszillationen. Natürlich können es Störpotentiale sein, die zufällig mehrmals an derselben Stelle des ERG auftreten. Vielleicht wird durch sie aber auch die Aktion von einzelnen Zellen sichtbar, die sich zufällig in der Nähe der differenten Elektrode befinden. Dann müßte allerdings die Aktion einer Zelle sehr kurz dauern, und eine Phase des ERG (etwa das Summenpotential U_x) aus derartigen Potentialen aufgebaut sein. Die Amplitude würde dann durch die Zahl der einzelnen Entladungen zumindest mitbestimmt. Gleichzeitig müßte man aber erwarten, daß diese Potentiale im Gegensatz zu den rhythmischen Potentialen (s. o.) und zu dem Potential U_x durch die Aufspaltung des Potentials, das aus ihnen aufgebaut ist, am Ort ihrer Entstehung am deutlichsten zu beobachten ist. Das ist allerdings nicht der Fall. Die Unregelmäßigkeiten finden sich auch in der Rezeptorenschicht, in der mit Sicherheit nicht zu jeder Zeit Potentialschwankungen vorkommen.

Die Phasenanalyse beruht im wesentlichen auf dem Vergleich der Latenzzeiten der zu identifizierenden Potentiale in einem Versuch, bzw. auf dem Vergleich der Reihenfolge, in der die sich entsprechenden Potentiale bei verschiedenen Versuchen auftreten. Betrachtet man jedoch die ERG mancher Versuche, so kann der Eindruck entstehen, als ob bei den vielen Potentialschwankungen besonders am Kurvenbeginn die Auswahl der für die Deutung wichtigen Potentiale willkürlich erfolgt wäre. Es wurden aber für die Auswertung der Versuche nur die Potentialschwankungen verwandt, die durch eine längere Folge von ERG hindurch mit annähernd gleicher Latenzzeit auftraten. Zur Berechnung der Fehlerbreite wurden für on- und off-Effekt je drei Potentialschwankungen, die in gleicher Weise in einem großen Teil der Versuche auftraten, ausgesucht. Dabei ergab sich, daß in dem jeweiligen Versuch niemals eine andere Potentialschwankung in den Fehlerbereich der Latenzzeit der untersuchten Potentiale fiel, so daß die untersuchten Potentialschwankungen wohl wirklich Ausdruck eines gesetzmäßig ablaufenden Erregungsvorganges sind.

Interessant ist, daß der mittlere Fehler unabhängig davon, um welche Potentialschwankungen es sich gerade handelt, immer in gleicher Weise absolut zunimmt, in Prozent zu der durchschnittlichen Latenzzeit einer Meßreihe ge-

setzt dagegen abnimmt. Daraus kann man einige Schlüsse auf sein Zustandekommen ziehen. Würde nämlich die Streuung der Größe der gemessenen Zeit proportional sein, so könnte der Fehler entweder durch eine ungenaue Zeitschreibung des Registriergerätes zustande kommen, oder dadurch, daß das ERG in seiner Gesamtheit von Belichtung zu Belichtung verschieden schnell abläuft. Das könnte dann beispielsweise besagen, daß das ERG einer Kette von Vorgängen entspricht, von denen einer den anderen auslöst. Tatsächlich ist bei den größten Meßwerten im off-Effekt die Streuung der Latenzzeit proportional. Handelt es sich dagegen um voneinander unabhängige, durch denselben Reiz mit verschiedener Latenzzeit ausgelöste Vorgänge, so kann die Streuung von der Größe des gemessenen Wertes unabhängig sein, oder wahrscheinlich absolut, aber nicht relativ zunehmen. Würde dagegen der Fehler von der Latenzzeit völlig unabhängig sein, also relativ abnehmen, so könnte es sich um einen reinen Meßfehler handeln. Wahrscheinlich nimmt die absolute Größe des mittleren Fehlers deshalb mit der Latenzzeit zu, weil die initialen Vorgänge im ERG — wie noch zu erörtern sein wird — präziser ablaufen als die folgenden.

An dieser Stelle sei noch einmal untersucht, wie weit der Betrag, um den die Elektrode gesenkt wurde, der wirklichen Einstichtiefe der Spitze von der Rezeptorenseite her entspricht. Die in der Methodik schon beschriebenen Widerstandsmessungen an der in das Gewebe eindringenden Elektrode (Müller-Limmroth u. Güth⁸⁷) führten zu dem Ergebnis, daß im allgemeinen die Elektrodenspitze ohne Verzögerung in das Präparat einzudringen scheint. Nunmehr sollen die zu den einander entsprechenden Potentialformen angegebenen Einstichtiefen bei verschiedenen Versuchen verglichen werden. Für derartige Vergleiche ist die noch von anderen Überlagerungen freie a-Welle, deren Umkehr außerdem in einer besonders schmalen Schicht abzulaufen scheint, besonders geeignet. Die Berührung der Mikroelektrode mit dem Präparat, der Nullpunkt in unserer Rechnung, läßt sich genau am Ausschlag des Registriergerätes feststellen. Wäre jedoch das Präparat mit einer Flüssigkeitsschicht bedeckt, so würden — auf die Retina bezogen — zu geringe Tiefenangaben erfolgen. Beobachtungen unter dem Mikroskop haben jedoch ergeben, daß das nicht der Fall ist. Viel wahrscheinlicher ist, daß durch ein verzögertes Eindringen der Elektrode zu große Angaben entstehen, so daß man bei der Auswertung der Ergebnisse besser die niedrigsten vorkommenden Werte als richtig annehmen sollte. Es wurde von 30 typisch verlaufenen Versuchen die Tiefenangabe zusammengestellt, bei der die sich umkehrende a-Welle eben die Nulllinie erreichte. Das geschah bei keinem Versuch unter $100\ \mu$, in 30 % der Fälle zwischen 100 und $130\ \mu$, in 53 % zwischen 100 und $160\ \mu$ und in 70 % der Fälle zwischen 100 und $200\ \mu$. Berücksichtigt man, daß verschieden große Bulbi untersucht wurden, so ist die Streuung nicht zu groß. Häufig spielten sich aber die typischen Veränderungen nur bis zum Verschwinden der a-Welle ab. Der Eindruck, daß sich im Bereich der Umkehr der a-Welle eine „Membran“ befinden müsse, an der die Nadel in solchen Fällen hängenblieb, wurde noch dadurch verstärkt, daß gelegentlich nach vergeblichem Tieferstellen der Elektrode um mehrere hundert μ plötzlich eine Umkehr des gesamten ERG erfolgte, die Nadel also in tiefere Schichten vorzuschnellen schien. Die vorhergehenden Veränderungen im ERG zeigen, daß es sich bei dieser Membran nicht um ein Häutchen koagulierten

Eiweißes an der Oberfläche handeln kann. In Betracht gezogen wurde trotz der Tiefe von durchschnittlich 145μ statt zu erwarten etwa 80μ die Membrana limitans externa. Interessant ist das Zusammentreffen des mechanischen und elektrischen (Müller-Limmroth und Güth⁸⁷) Widerstandes mit der Umkehr der a-Welle. Ein Teil der Versuche endete mit der teilweisen Umkehr der b-Welle, was wiederum an eine Membran in entsprechender Tiefe denken läßt.

Nach dieser Beschreibung der Potentialformen soll der Versuch unternommen werden, ihr Verhalten zu erklären. Wir möchten annehmen, daß im extrazellulären Raum der Retina, aus dem wir unsere Potentiale abgeleitet haben, nur negative Potentiale entstehen. Damit fallen einige Erklärungsmöglichkeiten für die beobachtete Potentialumkehr aus. Eine Deutung drängt sich aber bei genauer Betrachtung der intraretinalen Widerstandsverhältnisse auf, bei der die durch die Elektrodenverschiebung erfolgende Umgruppierung der Widerstände entscheidend ist. Es wurde schon beschrieben, daß im Bereich der Membrana limitans externa ein hoher elektrischer Widerstand existiert, der wahrscheinlich mit einem großen mechanischen Widerstand gekoppelt ist, wie man aus dem verzögerten Eindringen der Elektrode in dieser Tiefe schließen kann. Die Rezeptorpotentiale P_{II} und P_{III} scheinen zu beiden Seiten dieser Membran zu entstehen, und zwar P_{III} in den Innengliedern, P_{II} in den Zellkörpern der Rezeptoren. Beide sind negativ, es erscheint aber jeweils das durch den zwischen ihnen liegenden Widerstand von der differenten Elektrode getrennte positiv, weil es der indifferenten Elektrode näher liegt. Zur Vervollständigung müssen noch weitere Widerstände in der Retina angenommen werden. Die Widerstände sind in den vier Ersatzschaltbildern in Abb. 2 dargestellt, von denen das erste und dritte Schaltbild die Widerstandsverhältnisse vor, das zweite und vierte nach Eindringen der Elektrode in die Retina darstellen, und zwar das erste und zweite für das Potential P_{III} , das dritte und vierte für P_{II} . R_1 ist der Elektrodenwiderstand mit $10 M\Omega$, R_2 der Eingangswiderstand des Verstärkers ($> 20 M\Omega$), R_3 und R_4 der Widerstand der das Präparat umgebenden Flüssigkeit, R_6 der Widerstand der am Erregungsvorgang unbeteiligten Retina, während R_5 die Umkehr der Potentiale bewirkt. Diese Widerstände sind für alle Schaltbilder gleich groß. Der Pfeil kennzeichnet die Lage der differenten, der Punkt mit dem Kreis die indifferente Elektrode und das Erdzeichen die Erdelektrode. Die entgegengesetzt eingezeichneten Potentialquellen bezeichnen die Summe aller Retinapotentiale, die wahrscheinlich gegen ein konstantes Potential abgeleitet einen ERG-ähnlichen Verlauf haben würden. Gegen diesen Bezugspunkt werden die intraretinalen Potentiale abgegriffen. U_2 und U_1 bezeichnen die Generatoren für P_{II} und P_{III} . Da die gemessenen Spannungen relative Werte darstellen und es nicht auf die Lage des Nullpunktes, also die Lage der Erdelektrode ankommt, kann diese und damit die Trennung der Widerstände R_3 und R_4 unberücksichtigt bleiben. Daß P_{III} bei der im Schaltbild I dargestellten Ableitung negativ sein muß, ist ohne weiteres sichtbar. Im II. Schaltbild ist der Spannungsabfall ($R_3 + R_4$)

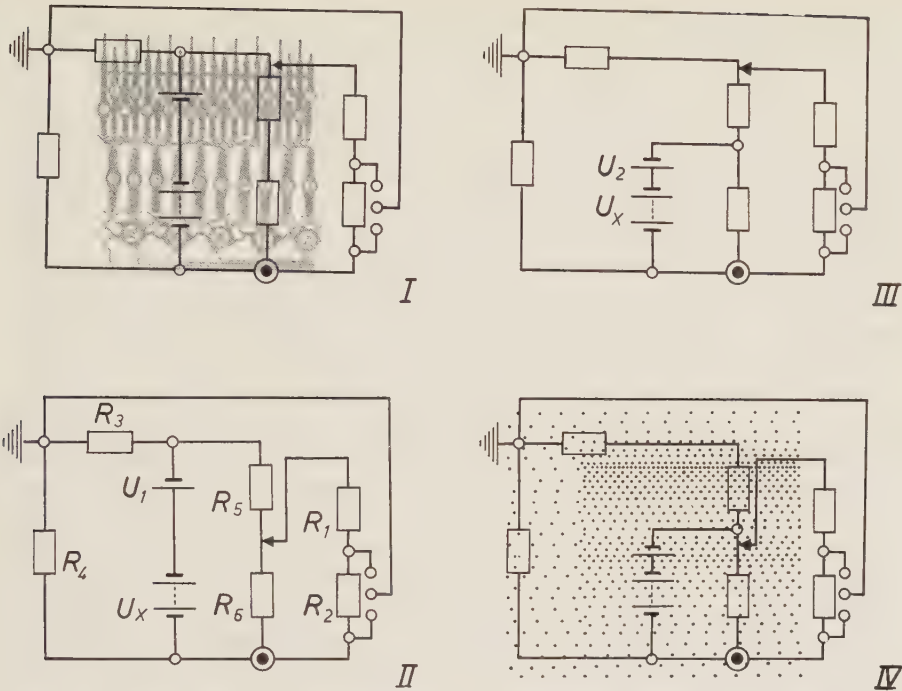


Abb. 2. Darstellung der angenommenen Widerstandsverhältnisse bei Ableitung der intraretinalen Aktionspotentiale. Innen und links unten die Verhältnisse am Präparat, rechts unten der Anschluß am Verstärker mit der Erdleitung. Der Pfeil bezeichnet die Lage der differentiellen, der Punkt mit dem Kreis die Lage der indifferenten Elektrode. Die Bilder I—IV zeigen die Verhältnisse für die Potentiale U_2 und U_1 — entsprechend den Phasen P_{II} und P_{III} — bei den verschiedenen Stellungen der differentiellen Elektrode. U_2 und U_1 sind als Teil des Potentials U_X dargestellt, das entsprechend seiner Wirkung auf die Elektroden als eine Reihe gegeneinander gerichteter Potentialquellen eingezeichnet ist. Subtrahiert man die durch unsere Ableitung isolierten Potentiale U_2 und U_1 von U_X , so erhält man das intraretinale Potentialpaar $U_{X1} + U_{X2}$. Der Innenwiderstand von U_1 , U_2 und U_X soll unendlich hoch sein. In das Schaltbild I ist ein schematisches Bild der Retina eingetragen, in das Bild IV ist der intra- und extraretinale Widerstand so eingezeichnet, daß einer engen Punktierung ein hoher Widerstand entspricht. (Einzelheiten im Text.)

zur indifferenten Elektrode geringer, als über R_5 zur differentiellen. P_{III} erscheint jetzt positiv. Im III. und IV. Schaltbild spielt der Nebenschluß über R_3 und R_4 keine große Rolle mehr, weil vor ihm jetzt der hohe Widerstand R_5 liegt. Die Verbindung zur indifferenten Elektrode wird jetzt also in erster Linie über R_6 hergestellt. Im III. Schaltbild ist der Spannungsabfall über R_6 geringer als der über R_5 zur differentiellen Elektrode, die also jetzt der indifferenten gegenüber positiv erscheint. Im IV. Schaltbild liegt wieder wie im I. die differente Elektrode im Bereich der Potentialquelle, leitet also ein negatives Potential ab. Aus den Schaltbildern ist auch leicht zu ersehen, daß das intraretinale Potential, das in der Nähe der indifferenten Elektrode entsteht, nur sichtbar ist, wenn sich die differente Elektrode nicht in der Nähe seines Ursprungsortes befindet.

In den Schaltbildern sind die Widerstände R_1 und R_2 bekannt. $R_3 + R_4$ und R_6 mögen in der gleichen Größenordnung liegen, jedenfalls sind sie

klein gegenüber R_5 . Welche Größe können diese Widerstände haben? Da die gleichartig reagierenden Rezeptoren in der Retina sehr dicht gelagert sind („Netzhaut“), werden nach außen hin nur die freien Zellenden wirksam. (Man kann wohl von den sicher geschädigten völlig freiliegenden Zellen am Retinarand absehen, muß andererseits aber berücksichtigen, daß die gesamte Zellschicht für Potentiale, die nicht in ihr entstehen, als leitfähig gilt.) Wir haben nun bei der Berechnung der Widerstände die Enden dieser Zellen als Halbkugeln mit einem Radius von $r_1 = 3 \mu$ angesehen. Das äußere Ende der Rezeptoreninnenglieder ragt folglich als Halbkugel in die das Präparat schalenförmig umgebende Ringerlösung hinein (Abb. 3). Diese Schicht hat am Rand Verbindung zur indifferenten Elektrode. Es soll der Widerstand zwischen dem Ende eines Rezeptoreninnengliedes und der indifferenten Elektrode berechnet werden. Der spezifische Widerstand der Schicht mag dem des Serums bei 18°C mit 90Ω (Fischer⁴¹) entsprechen. Der Widerstand w zwischen zwei gegenüberliegenden Flächen eines Würfels von 1μ Kantenlänge beträgt dann $900 \text{ k} \Omega$. Die Dicke der Schicht der Außenglieder beträgt $r_4 = 30 \mu$. Über dieser Schicht ist nach mikroskopischen Untersuchungen an unseren Präparaten keine wesentliche Flüssigkeitsschicht mehr vorhanden. Da der Querschnitt der leitenden Flüssigkeitsschicht mit zunehmendem Abstand vom Rezeptor rasch zunimmt, kann man, ohne einen großen Fehler zu machen, statt einer schalenförmigen eine ebene Schicht annehmen, deren Durchmesser der Größe des Präparats entsprechend 8 mm betragen soll.

Der Widerstand W_1 der das Innenglied des Rezeptors schalenförmig umgebenden Schicht mit dem Radius $r_1 = 3 \mu$ und $r_2 = 30 \mu$ ergibt sich aus der Formel

$$W_1 = \frac{w}{2\pi} \cdot \int_3^{30} \frac{1}{r^2} dr$$

und beträgt $43 \text{ k} \Omega$.

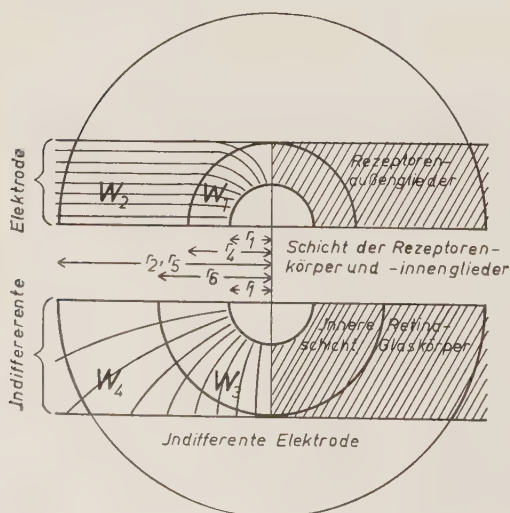


Abb. 3. Darstellung der in der Berechnung der Widerstände angenommenen Größen r_{1-6} und der Widerstände W_{1-4} . Die den Widerständen zugrundeliegenden Schichten sind rechts schraffiert. In sie ragen halbkugelförmig mit dem Radius r_1 die Potentialquellen hinein. Links sind die Stromschleifen eingezeichnet. Sie brechen dort ab, wo sie in die die Unterseite und den Rand des Präparats einhüllende Flüssigkeitsschicht der indifferenten Elektrode einmünden (Einzelheiten im Text).

Der Widerstand der übrigen Schicht bis zur indifferenten Elektrode kann aus der Gleichung

$$W_2 = w \cdot \int_{30}^{4000} \frac{dr}{2\pi [r^2 - r \cdot (r - r_4)]} = \frac{w}{2\pi r^4} \int_{30}^{4000} \cdot \frac{dr}{r}$$

berechnet werden. Dann wurde der Widerstand R_6 ermittelt: Der Radius des in das umgebende Gewebe hineinragenden Zellanteils beträgt wieder $r_1 = 3 \mu$. Auch wurde wieder der gleiche spezifische Widerstand angenommen. Der kürzeste Abstand r_6 vom Rezeptor zur indifferenten Elektrode beträgt $r_6 = 1500 \mu$. Berechnet wird der Widerstand W_3 für die Kugelschale mit den Radien r_1 und r_6 nach dem Ansatz für W_1 . Er beträgt $48 \text{ k}\Omega$. Die Berechnung des Widerstandes der übrigen Gewebsschicht bis zur indifferenten Elektrode braucht hier nicht angeführt zu werden, da er nicht ins Gewicht fällt. Dabei ist allerdings nicht berücksichtigt, daß der Widerstand der Retina, wie später noch zu erörtern ist, zumindest im unerregten Zustand gerade unterhalb der Rezeptoren besonders hoch zu sein scheint. Barlow⁹ gibt einen allerdings nur um das Dreifache erhöhten Widerstand des Retinagewebes gegenüber dem Glaskörper an.

Noch weniger ist über das Zustandekommen des Widerstandes R_5 bekannt. In der Methodik (Müller-Limmroth und Güth⁸⁷) nahmen wir an, daß er in der Membrana limitans externa lokalisiert sei. Weiter unten folgende Überlegungen sowie die Tatsache, daß in den meisten Versuchen die Umkehr der Stäbchen- und Zapfenpotentiale nicht gleichzeitig erfolgte, sprechen dafür, daß die Lokalisation des Widerstandes bei unseren Versuchen im Bereich der Membrana limitans externa eine zufällige ist, und daß der hohe Widerstand im Bereich der sehr dicht gelagerten Zellkörper der Rezeptoren lokalisiert sein muß. Nach den in der Methodik (Müller-Limmroth und Güth⁸⁷) beschriebenen Widerstandsmessungen muß der Widerstand bei mindestens $15\text{--}20 \text{ M}\Omega/\mu^2$ liegen. Die Messungen wurden allerdings, da sie anderen Untersuchungen dienten, nicht im Dunklen durchgeführt. Da der Widerstand immer nur sehr flüchtig in Erscheinung trat, konnten wir nur einen Mindestwert angeben.

Es liegt nun der Versuch nahe, aus den Werten von $R_3 + R_4$ und R_6 , den Amplituden der registrierten Potentiale und den allerdings geschätzten Werten für die Größe der tatsächlich produzierten Spannungen mit Hilfe der oben aufgestellten Ersatzschaltbilder den Widerstand R_5 zu berechnen. Er ist mit $5 \text{ M}\Omega$ für den Bereich der Elektrodenspitze auch für den Bereich eines Rezeptors um das 100—1000-fache größer als die Widerstände außerhalb der Rezeptorenschicht. Ein kleiner Fehler in der Annahme dieser Widerstände würde daher für den Widerstand R_5 einen großen Fehler ergeben. Es soll deshalb versucht werden, von einer anderen Seite her das Problem noch einmal aufzurollen.

Man könnte die mit der Mikroelektrodenteknik an der weitgehend isolierten Retina gewonnenen Ergebnisse mit den am intakten Bulbus mit großflächigen Elektroden erhobenen Befunden vergleichen. Das ist jedoch kaum möglich, weil schon über die Widerstandsverhältnisse in der

isolierten Retina so gut wie gar nichts bekannt ist, sich darüber hinaus bei der Retina in situ eine unübersehbare Menge von intra- und extraretinalen Shunts ergibt. Bei derartigen Vergleichen wäre ein Fehler möglich, der darin besteht, daß man den Widerstand R_g als eine unüberwindbare Barriere für alle Potentiale ansieht. Wenn man das tut, muß sich nach unseren Angaben ein umgekehrtes ERG für den Gesamtbulbus ergeben. Berücksichtigt man aber, daß der gemessene intraretinale Widerstand von mindestens $5 \text{ M}\Omega$ sich auf die Oberfläche der Elektrodenspitze bezieht, so ergibt sich für eine Fläche von 1 mm^2 ein Widerstand von nur 30Ω . Dieser spielt bei der Ableitung durch Mikroelektroden, bei der ja nur aus sehr dünnen Schichten abgeleitet wird, für die ein solcher Widerstand sehr hoch ist, eine große Rolle. Bei der Ableitung vom ganzen Auge fällt dieser Widerstand demgegenüber gar nicht ins Gewicht, hat doch schon eine Glaskörpersäule gleichen Querschnitts von 1 mm Länge einen vielfach höheren Widerstand. Man kann jedoch annehmen, daß die Retina selbst einen sehr hohen durchschnittlichen spezifischen Widerstand hat, der aber Schichtdicken betrifft, wie sie für die extrazelluläre Mikroelektrodenteknik keine große Rolle mehr spielen. Darum könnte es sein, daß die Trennung in scheinbar positive und negative Potentiale bei der Ableitung vom gesamten Bulbus in einer ganz anderen Schicht erfolgt als bei unserer Versuchsanordnung. Hinzu kommt, daß eine Widerstandsänderung im Laufe der Erregung, die für unseren Widerstand R_g nicht mit Sicherheit nachweisbar ist, sich in größeren Retinaschichten sicher abspielt. Wir wollen trotzdem versuchen, durch eine einfache Rechnung einen groben Überblick über die Verhältnisse zu verschaffen. Es wird von uns angenommen, daß eine Membran, die bei der extrazellulären Mikroelektrodenteknik wesentlich zu sein scheint, bei der Ableitung vom intakten Bulbus nicht in der Lage ist, eine Trennung in positive und negative Potentiale vorzunehmen und daß hier zusätzlich der Widerstand der gesamten Retina entscheidend wichtig ist. Stellen wir uns vor, daß aus dem ganzen Bulbus eine Gewebssäule von 1 mm Querschnitt herausgeschnitten sei, an deren Enden die Elektroden angebracht seien, so beträgt der Widerstand des Glaskörperanteiles bei einer Größe des Bulbus von 8 mm durchschnittlich $5 \text{ k}\Omega$, der Anteil des hinter der Retina gelegenen Gewebes nach Brindley¹⁷ etwa $10 \text{ k}\Omega$ vielleicht auch mehr. Ottoson und Svaetichin⁹⁸ geben an, daß das Pigmentepithel einen verhältnismäßig hohen elektrischen Widerstand und einen großen Einfluß auf das Ergebnis der Potentialmessungen habe. Soll der Widerstand von einem Punkt hinter der fraglichen Membran sklerawärts geringer sein, als nach vorn, so muß diese Struktur einen Widerstand von mindestens $5 \text{ k}\Omega/\text{mm}^2$ haben. Nehmen wir nun statt dieser Membran eine Retinaschicht von etwa 50μ Dicke an, was in etwa der Dicke von äußerer Körnerschicht, äußerer plexiformer Schicht und gleichzeitig der Schicht entspricht, die durchgestochen werden muß, wenn nach dem plötzlichen Verschwinden der a-Welle eine vollständige Umkehr des ERG erfolgen soll, so muß für dieses Gebiet etwa der 100-fache spezifische Widerstand des Glaskörpergewebes angenommen werden. Nach den oben angegebenen Formeln für die Be-

rechnung des Widerstandes R_6 läßt sich leicht der Widerstand zwischen einer Elektrodenspitze und einer ebenen Elektrode berechnen. Er beträgt bei einem Spitzendurchmesser der Mikroelektrode von $2\ \mu$, einer Schichtdicke von $50\ \mu$ und einem spezifischen Widerstand des Glaskörpers etwa $150\ \text{k}\Omega$, bei dem 100-fachen spezifischen Widerstand — also in dem Augenblick, in dem die Elektrode in diese Schicht eindringt — $15\ \text{M}\Omega$. Das paßt zu den Ergebnissen unserer Widerstandsmessungen. Nehmen wir nun noch an, daß der erwähnte mechanische Widerstand durch die an der Grenze zur Körnerschicht liegende Membrana limitans externa dargestellt wird, so läßt sich leicht erklären, daß zum gleichen Augenblick die Umkehr der a-Welle erfolgt, zu dem die Elektrode einen mechanischen Widerstand zu überwinden hat und in der gleichen Schicht, in der der erhöhte elektrische Widerstand gemessen wurde. Daß die Umkehr an dieser Membran, die, wie gesagt, für Mikroelektrodenableitung eine Rolle spielt, plötzlich erfolgt im Gegensatz zur Umkehr der tiefer entstehenden b-Welle, ergibt sich ebenfalls aus allem. Cornealwärts vom Entstehungsort der Phasen P_{II} und P_{III} entsteht das intraretinale Potential. Es kehrt sich bei unseren Ableitbedingungen nicht um. Es wäre aber denkbar, daß bei der Ableitung vom gesamten Bulbus ein Umkehrpunkt in einer tieferen Schicht besteht, so daß auch hier die Trennung in positive und negative Komponenten ganz andere Potentiale erfaßt als bei den vorliegenden Versuchsbedingungen.

Die Widerstandsverhältnisse in der Retina machen die vielfältigen ERG-Formen verständlich. Während des Versuches können sich die Abgriffsbedingungen unter den Elektroden vollständig verändern. Das gesamte Präparat ist ja in einen Flüssigkeitsfilm eingebettet, der einen Parallelstromkreis zwischen differenter und indifferenter Elektrode herstellt. Geringes Eintrocknen des Präparates, das auch in der feuchten Kammer nicht ganz zu vermeiden ist, kann die durch den Parallelstromkreis am meisten betroffenen Potentiale stark verändern. Vielleicht rühren die von *Ottoson* und *Svaetichin*⁹⁷ erhaltenen besseren Versuchsergebnisse daher, daß die Retina mit der nicht leitenden Glucoselösung angefeuchtet wurde. Zu beachten ist hier, daß sich an nicht paraffinierten Mikroelektroden (s. *Müller-Limmroth* und *Güth*⁸⁷) ein Flüssigkeitsmeniskus ausbildet, der die Widerstandsverhältnisse an der Oberfläche des Präparates ($R_3 + R_4$) entscheidend ändern kann.

Ein Umstand sei noch erörtert, da er vielleicht den off-Effekt besonders beeinflußt, die Veränderung des intraretinalen Widerstandes unter der Belichtung. Gerät ein Gewebe in Erregung, so verringert sich sein Widerstand. Man kann sich leicht vorstellen, welchen Einfluß die Abnahme des Widerstandes haben muß, an dem sich die Umkehr der Potentiale vollzieht. Möglicherweise kann dadurch sogar ohne Lagewechsel der Elektrode im Verlauf eines ERG eine Umkehr eines Potentials erfolgen, zumindest kann sich die Amplitude eines Potentials stark verändern. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß im on-Effekt andere Potentiale im Vordergrund stehen können als im off-Effekt. Hat der intraretinale Widerstand einen Einfluß auf den Erregungsablauf selbst,

so haben wir hier einen der sich gegenseitig potenzierenden Vorgänge vor uns, die zu Kontrasterscheinungen in der Retina führen. Vielleicht ist auch die Abhängigkeit des off-Effekts vom Adaptationszustand der dabei verschieden stark in Erregung befindlichen Retina mit widerstandsbedingt. Auch wäre in diesem Zusammenhang der von Müller-Limmroth und Jünnemann⁸⁸ beschriebene Blendeffekt bei beginnender Helladaptation zu nennen, ebenso die Versuche von Wirth und Zetterström¹³⁵, die auf an sich überschwellige, aber punktförmige Reizung der völlig dunkeladaptierten Retina keine Reaktion feststellen konnten. Außer der Umkehr eines Potentials könnte auch eine Latenzzeitvergrößerung dadurch vorgetauscht werden, daß zwischen Potentialquelle und Elektrode eine Schicht liegt, die erst spät in Erregung gerät. Eine häufig beobachtete entgegengesetzte Vorschwankung vor einem Potential könnte in gleicher Weise widerstandsbedingt sein.

Zusammenfassung

Die bei Belichtung des Auges in der Netzhaut entstehenden elektrischen Potentiale wurden aus verschiedenen Schichten der Retina durch Mikroelektroden gegen eine großflächige Elektrode abgeleitet. Bei Vordringen der Spitze der zur Netzhautoberfläche senkrecht von der Rezeptorenseite her eingestochenen Mikroelektrode änderte sich der Verlauf des ERG. Aus dem für die jeweilige Schicht typischen Potentialverlauf und den von uns angenommenen elektrischen Eigenschaften des Retinagewebes wurde ermittelt, wie das in den entsprechenden Schichten entstehende Potential verlaufen könnte. Dabei gingen wir von der Voraussetzung aus, daß alle extrazellulär abgeleiteten Potentiale dem Zellinneren gegenüber negativ ausgerichtet sind. Je nach Lage der Elektrodenspitze erscheinen sie aber positiv oder negativ und untereinander gleich- oder entgegengesetzt gerichtet. Es wurde angenommen, daß der Teil des ERG, dessen Dauer etwa der Dauer der Belichtung entspricht, also a-, b- und d-Welle durch mindestens vier Potentiale gebildet wird, zwei Monophasien und zwei Potentiale, deren Amplitude nach Beginn und Ende der Belichtung am größten ist. Vielleicht bilden je ein monophasisches und ein diphasisches Potential eine funktionelle Einheit. Außerdem wurden frequentere Potentiale untersucht, die sich bestimmten Teilen des ERG überlagern.

Summary

From various layers of the retina action potentials have been lead off by means of micro-electrodes. The components of the curves have been analysed and consideration is given to the intra-retinal and extraretinal electric resistance.

Résumé

On dérive les potentiels d'action de différentes couches de la rétine à l'aide de microélectrodes. Ces courbes sont divisées en leurs composantes en tenant compte des résistances électriques intra-et extra-rétinales.

Schrifttum

Das Schrifttum wird mit der 2. Mitteilung veröffentlicht.

Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster i. Westf. (Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)

Untersuchungen zur Frage nach der Herkunft*) des Elektretinogramms

2. Mitteilung

Von Volker Güth und Wolf Müller-Limmroth

Eingegangen am 11. November 1957

Diskussion

In der ersten Mitteilung wurden die Ergebnisse von Mikroelektrodenversuchen an der isolierten Retina beschrieben. Es wurden durch Mikroelektroden an der isolierten Retina die Aktionspotentiale aus verschiedenen Schichten abgeleitet. Eine Analyse der dabei registrierten Potentiale zeigte, daß die a-, b- und d-Welle des ERG aus zwei Potentialpaaren entstehen könnte, deren eines mit dem Potentialpaar P_{II} — P_{III} der Granitschen Phasenanalyse identisch zu sein scheint, deren anderes dem intraretinalen Potential von Tomita und Mitarbeitern¹²⁴⁻¹²⁸ entspricht. Auch Tomita fand außer den Potentialen P_{II} und P_{III} , die für die im Laufe unserer Versuche erfolgende Umkehr des ERG verantwortlich sind, ein intraretinales, bei ihm negatives Potential. Uns erschien dieses Potential positiv, was jedoch abgriffsbedingt ist. Dieses Potential hat auch nach Tomita die Form des ERG ohne a-Welle. Seine Latenzzeit ist ebenso wie die des von uns als Ux_1 bezeichneten Potentials etwas kürzer als die der b-Welle. Da auch die Opticusaktionen vor der b-Welle beginnen, wird dieses Potential für das Generatorpotential der Opticusaktionen gehalten. Barlow^{8, 9} hält nun die kleinen regelmäßigen Oszillationen, die auf der Spitze der b- und d-Welle entstehen, für die Generatorpotentiale der Opticusspikes. Wir fanden die etwas vor dem Gipfel der b-Welle auftretenden Oszillationen, die wohl mit den von Barlow^{8, 9} beschriebenen identisch sein dürften, und neigen daher zu der Ansicht, das Ux_1 diese Oszillationen hervorbringt, die ihrerseits wiederum die Spikes auslösen.

Eine Zweiteilung des intraretinalen Potentials nehmen Tomita und Mitarbeiter¹²⁴⁻¹²⁸ nicht vor. Über die Potentiale P_{II} und P_{III} findet sich bei Tomita, Mizuno und Ida¹²⁷ eine weitere Angabe, die unten noch näher

* Ausgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg.

zu besprechen ist, daß sich das ERG auch bei punktförmiger Reizung über die ganze Retina ausbreitet, während das intraretinale Potential streng auf die gereizte Stelle beschränkt ist. In einer späteren Arbeit vertreten *Tomita* und *Torihamä* ¹²⁸ den Standpunkt, daß nur ein Teil der Phasen P_{II} und P_{III} in den Rezeptoren entstehen könne, während der Hauptanteil aus der Bipolarenschicht käme. Vielleicht handelt es sich dabei um unser Potentialpaar U_x , von dem die eine Komponente bei der Ableitmethode von *Tomita* ¹²⁴ umgekehrt erscheinen könnte.

Von den Versuchen von *Noell* ^{94, 95} sei hier nur Folgendes diskutiert: Monojodessigsäure zerstört selektiv die Sehzellen. Die Tiere erblinden. Gleichzeitig fällt auch das ERG aus, da seine Auslöser fehlen. Bei Zerstörung von Pigmentepithel und Rezeptorenaussengliedern sind — abgesehen von der c-Welle — ERG und Opticusaktionen unverändert. Monojodessigsäure schädigt bei unveränderter a-Welle die Spikes und die b-Welle, die aber vor Verschwinden der Spikes ausfällt. *Noell* ⁹⁵ nimmt daher an, daß die b-Welle in den Rezeptoren entstehe und an der Erregungsleitung keinen Anteil habe. Auch nach der Ansicht von *Tomita* kommt sie ja als eigentliches Generatorpotential nicht in Frage. Nach Zerstörung der hinteren Retinaanteile durch Jodat nimmt die a-Welle ab, die somit von *Noell* ⁹⁵ wenigstens z. T. in den Rezeptoren lokalisiert wird. *Ottoson* und *Svaetichin* ^{97-99, 116, 117} sind der Ansicht, daß Bipolare und Ganglienzellen nur Spikes hervorzubringen in der Lage seien. Wie oben erwähnt, besitzen auch wir gewisse Hinweise dafür, daß sich die langsam ablaufenden intraretinalen Potentiale aus frequenteren Oszillationen zusammensetzen können, so etwa wie nach der Ansicht von *Best* ¹³ das ganze ERG entstehen soll. Für einen derartigen Ursprung des ERG haben wir jedoch keinen sicheren Anhalt gefunden. Allerdings hält *Brindley* ¹⁸ eine Beteiligung von Zellen mit Seitenverbindungen für das Zustandekommen des Oberflächen-ERG für ausgeschlossen. Hierfür seien die radiär ausgerichteten Rezeptoren verantwortlich. Immerhin stellte *Brindley* ¹⁸ ebenso wie *Tomita* ¹²⁴⁻¹²⁸ auch lokale und flächenhaft verbreitete Potentiale fest und vertritt gleichfalls die Ansicht, daß Zapfen und Stäbchen den Hauptanteil des ERG liefern, daß aber auch Zellen der inneren Körnerschicht ähnliche große Potentiale produzieren können. Bezüglich der Phasenanalyse des ERG erscheint ein Vergleich mit den Versuchen von *Svaetichin* und *Ottoson* ^{97-99, 116, 117}, der teils isolierte, nur wenige mm² große Retinastückchen untersuchte, wegen der völlig anderen Ableitbedingungen besonders schwierig. *Granit* ⁵² teilt die negative Phase bezüglich ihres Verhaltens sowohl im on- als auch im off-Effekt in zwei Teile auf. Es sei hier an die Zweiteilung der Phase P_{III} in Stäbchen- und Zapfenphase sowie an die Aufteilung in Rezeptoren- und intraretinale Anteile erinnert.

Herrscht über die Existenz der Potentiale P_I , P_{II} und P_{III} sowie des intraretinalen Potentials weitgehend Einigkeit, so werden für den Ort ihres Entstehens jeweils verschiedene Retinaschichten angegeben. Nach der Ansicht der meisten Autoren entsteht von P_{II} und P_{III} eine Komponente jeweils in den Rezeptoren, wobei allgemein die Außenglieder für

elektrisch inaktiv angesehen werden. Für das Entstehen der übrigen Komponenten stehen Bipolare und auch die Synapsen in der äußeren retikulären Schicht zur Diskussion. Es liegt nahe, den Mittelweg zu suchen und anzunehmen, daß mehrere, mindestens aber zwei ERG-ähnliche Phasenkombinationen in verschiedenen Schichten der Retina entstehen, zumal für diese Ansicht durch die Mikroelektrodenuntersuchungen verschiedene Anhaltspunkte zu finden sind. Auch aus einem ganz anderen Grund ist diese Ansicht vertretbar: *v. Brücke* und *Garten*⁴⁵, später *Lundberg*⁷² fanden in der Speicheldrüse, *Ottoson*⁹⁶ im Riechepithel ERG-ähnliche Aktionspotentiale, die bei näherer Betrachtung dem intraretinalen Potential auffällig ähnlich sind. Vielleicht handelt es sich hier um einen Grundvorgang, der sich in vielen Organen entsprechend ihrer Differenzierung einmal oder mehrfach wiederholt. Bisher stand nur das einfache aus a-, b- und d-Welle bestehende ERG zur Diskussion. Schon unsere Versuchsergebnisse zeigen aber, daß viele Sonderformen des ERG vorkommen müssen, wie sie auch durch andere Autoren häufig beschrieben sind. So wurden durch *Granit* und *Munsterhjelm*⁵³, *Armington*, *Johnson* und *Riggs*⁴, *Müller-Limmroth*⁸¹, *Müller-Limmroth* und *Jünemann*⁸⁸ und *Goto* und *Toida*⁴⁷ doppelte a-, b- und d-Wellen beschrieben. Es ist wenig aussichtsreich, diese unter ganz anderen Versuchsbedingungen erhobenen Befunde mit eigenen Beobachtungen vergleichen zu wollen. Es sollen deshalb nur die Befunde aufgeführt werden, die offensichtlich mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmen. *Armington*, *Johnson* und *Riggs*⁴ und *Müller-Limmroth* und *Jünemann*⁸⁸ konnten zwei durch Form und Latenzzeit unterscheidbare a-Welle beobachten, von denen die eine bei Hell-, die andere bei Dunkeladaptation auftrat. In einem Zwischenstadium erscheinen beide gleichzeitig in einem ERG. Unsere eigenen Versuche erfolgten bei nicht vollständiger Dunkeladaptation. Dabei konnten wir einen doppelten Abfall der Phase P_{III} feststellen. Interessant ist auch die Beobachtung der doppelten b-Welle. *Granit*⁵¹ beobachtete sie bei schwachen Reizen, *Armington*³ besonders unter beginnender Helladaptation bei Rotbelichtung. Er hält die erste Welle, die x-Welle, für einen Zapfenanteil. Wir konnten bei unserer Versuchsanordnung einen mit geringer Latenzzeit des Gipfels auftretenden, entsprechend der x-Welle spitzen Anteil von einer mit größerer Latenzzeit auftretenden Welle trennen und entsprechend der verschiedenen Umkehrtiefe beider Potentiale eine Trennung in Stäbchen- und Zapfenanteil vornehmen. *Tomita*, *Funaishi* und *Shino*¹²⁶ fanden im Bereich des intraretinalen negativen Potentials der b-Welle vorgelagert einen positiven Buckel, der durch Strychnin zu vergrößern und offenbar in Beziehung zu den Opticusentladungen zu setzen ist. Sie halten ihn für ein Synapsenpotential. Auch wir haben ein ähnliches Potential beobachtet und zu der Stäbchen-a-Welle in Beziehung gesetzt. Denkbar wäre auch, daß es sich um eine der a-Welle analoge Interferenz zwischen den intraretinalen Potentialen U_{x1} und U_{x2} handelt. *Granit*⁵¹ beschreibt einen im Abfall der a-Welle sichtbaren Knick, der auf KCl hin verschwindet. Welchem der intraretinalen Potentiale dieser entspricht, ist schwer zu sagen. *Granit*⁵¹ hält ihn für einen Anteil von P_{II}.

Es bleiben noch die dem ERG überlagerten Potentiale zu besprechen. Zu den völlig unregelmäßigen Überlagerungen müssen Befunde von Tomita und Funaishi¹²⁵ und Barlow⁸ erwähnt werden, nach denen der Rauschpegel des Registriergerätes steigt, sobald die vom Glaskörper her eindringende Elektrode die Retina erreicht hat. Barlow⁸ stellt zahlenmäßig belegbare Zusammenhänge zwischen dem erhöhten Widerstand an der Elektrodenspitze und der Erhöhung des Rauschpegels fest. Ganz entsprechend erhöhte sich in unseren Versuchen der Rauschpegel in dem Augenblick, in dem die Elektrode in den Bereich des erhöhten intraretinalen Widerstandes kam. Bei den regelmäßigen Spontanentladungen wird man an die Befunde von Barlow⁸ erinnert, der besonders in der ruhenden und geschädigten Retina Entladungen fand, die oft für die Zeit der Belichtung verschwanden. Durch Druck der Elektrode auf das Präparat können Entladungen ausgelöst werden (Barlow⁸, Kuffler⁶⁶). Burns²⁹ beschreibt auch an geschädigten Gehirnpräparaten vorkommende Spontanentladungen, vor allem nach mehrfacher Reizung. Die Befunde von Ottoson und Svaetichin⁹⁷, die bei Ableitung aus dem Rezeptorenlager spikeähnliche Entladungen gesehen haben, die auch in tieferen Retinaschichten nachzuweisen sind, können wir bestätigen. Diese frequenten Entladungen wurden von Fry und Bartley⁴⁴ für synchronisierte Spikes gehalten. Best¹⁴ konnte dagegen zeigen, daß Spikes erst auf dem Gipfel solcher Entladungen sichtbar werden. Wir wiesen schon bei der Beschreibung der Versuchsergebnisse darauf hin, daß es ganz von der Natur der schnellen Schwankungen abhängt, unter welchen Bedingungen sie ableitbar sind. Prinzipiell findet Brindley¹⁷ auch die erwähnten rhythmischen Oszillationen, die sich nach Durchsetzen der Membrana limitans externa nicht umkehren. Die dafür verantwortlichen Strukturen seien tangential, also flächenhaft ausgerichtet. (Horizontalzellen?) Neben der dort zur Diskussion gestandenen rein elektrolytischen Leitung betonen z. B. Tasaki und Freygang¹²¹ auch den Einfluß einer kapazitiven Leitung auf das Aktionspotential im peripheren Nerven. Sie zeigten ein Auseinanderfallen von Aktionsstrom und -spannung. Selbstverständlich wirken sich derartige Einflüsse nur auf die Ableitung frequenter Phasen aus.

Wir möchten der formalen Beschreibung der Phasen des ERG noch einige funktionelle Betrachtungen anfügen. Ordnet man die Komponenten nach der Geschwindigkeit ihres Ablaufes, so stellt man fest, daß die einzelnen Potentiale mehrfach im ERG vorhanden sind, eine Erklärung für die Tatsache, daß dem verhältnismäßig einfach gestalteten ERG, das zudem eine Grundform der Erregung auch einfacher strukturierter Organe wiederzuspiegeln scheint, die Vielzahl der Retinafunktionen gegenübersteht. Die langsamen in der c-Welle zusammengefaßten Potentiale sind wahrscheinlich Ausdruck vegetativer Funktionen und der Adaptation. Nach Noell^{94, 95} gibt es zwei c-Wellen, von denen die positive im Pigmentepithel und eine ihr entgegengesetzt gerichtete in den Rezeptoren entstehen soll. Das Potentialpaar P_{II}—P_{III} kommt in tieferen Schichten als intraretinales Potential bzw. als das Paar U_{x1}—U_{x2} noch einmal vor. Vielleicht dienen sie der Formung des Erregungsablaufes, d. h. der räum-

lichen und zeitlichen Kontrastbildung. Schließlich lassen sich die frequenten Potentiale in Spikes und zwei weitere, verschieden schnell ablaufende Potentialformen unterteilen. Sie scheinen in erster Linie der Fortleitung der Erregung zu dienen. Zu untersuchen sind hier vor allem die Potentialpaare P_{II} — P_{III} und U_{x_1} — U_{x_2} , wobei angenommen wird, daß beide Paare je eine funktionelle Einheit bilden, die hintereinander oder auch parallelgeschaltet sind, d. h. zwei Funktionen nebeneinander ausüben oder sich gegenseitig stimulieren. Eine Analogie zwischen beiden Potentialpaaren, die für einen funktionellen Zusammenhang beider spricht, besteht darin, daß bei unseren Versuchen immer dann, wenn im Rezeptorpotential b- und d-Welle schwach ausgebildet sind und jenes mehr den Eindruck einer Monophasie erweckt, auch intraretinal die Monophasie vorherrscht.

Das Potentialpaar P_{II} — P_{III} , dessen Existenz allgemein anerkannt ist und deren Eigenschaften genau untersucht sind, bedarf einer Betrachtung. Zunächst seien die Beobachtungen von Müller-Limmroth und Wirth⁹⁰ an den mit Pharmaka isolierten ERG-Phasen unter den neuen Vorstellungen erörtert. Eine Beurteilung des Verhaltens von P_{III} ist zumindest in ihrem Beginn verhältnismäßig einfach, da sie als erste beginnt, also durch den Fortfall der später auftretenden Phase P_{II} wohl nicht beeinflußt wird. Entsprechend ihrem frühen Beginn scheint sie im Gegensatz zur b-Welle zeitlich, aber auch bezüglich der Amplitude besonders enge Beziehungen zum Reiz zu haben. So kann sie dazu dienen, den Erregungsablauf in der Retina zu steuern. Wie man aus dem Verhalten der a-Welle schließen darf, nimmt sie weitgehend unabhängig vom Adaptationszustand mit der Reizstärke zu. Ihre Latenzzeit beträgt bei Beginn der Belichtung 10—15 ms (Müller-Limmroth und Wirth⁹⁰) und 25 ms bei Ende der Belichtung (Svaetichin¹¹⁷). Der Gipfel wird nach 150 ms erreicht. Am Reizende fällt sie flacher wieder ab als sie angestiegen war. Nach kurzen Reizen erfolgt auf einen steilen Anstieg ein flacher Abfall, wobei dieser Anstieg nicht dem Anstieg bei langer Reizdauer entspricht, was immer dann sichtbar wird, wenn dem Anstieg ein 2. Reiz überlagert wird. Es erfolgt dann ein Knick im Verlauf des ERG. Im horizontal verlaufenden Teil der Kurve erfolgt bei gleichstarker Zweitbelichtung auf den verhältnismäßig geringen Reizzuwachs kaum eine Reaktion. Sie zeigt sich erst nach Ende der Belichtung, und zwar um so stärker, je später der 2. Reiz gesetzt wird. Die Phase P_{II} , die wahrscheinlich einen Sekundärvorgang darstellt, läßt sich durch Ausschaltung des Primärvorganges schwer isolieren. Die Beobachtung, daß die isolierte Phase P_{II} allgemein langsamer reagiert, als im Zusammenhang mit P_{III} könnte in Widerspruch zu der Annahme stehen, daß P_{III} eine Hemmfunktion ausübt, wenn man nicht von vornherein annehmen müßte, daß die isolierte b-Welle einen Artefakt darstellt.

Interessant ist, diese Phase bei geringer Reizintensität kennenzulernen, wo sie weitgehend gleichfalls isoliert auftritt. Bei geringsten Reizintensitäten ist die Amplitude der b-Welle genau der Reizintensität proportional und bei kurzen schwachen Reizen dem Produkt aus Intensität und Dauer des Reizes (Müller-Limmroth⁸¹). Vielleicht ist diese b-Welle Ausdruck für die allerersten in der Retina ablaufenden Vorgänge, denen an den Molekülen der lichtempfindlichen Stoffe selbst ablaufende chemische Vorgänge zugrundeliegen und die erst bei stärkeren Reizintensitäten durch Sekundärvorgänge in der Retina, zu denen unter diesen Gesichtspunkten auch die Phase P_{III} gehört, überlagert werden. Wird eine gewisse Intensität, wahrscheinlich eine Schwelle für weitere intraretinale Vorgänge überschritten, so ändert sich das Verhalten der b-Welle. Es erfolgt nun auf extrem kurze, aber starke Reize eine Latenzzeitverkürzung der b-Welle. Auch für die Amplitude erwähnt Granit⁵¹ einen Befund, daß sie

bei langer schwacher Reizung geringer sei als bei kurzer und entsprechend starker. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die b-Welle bei sehr schwacher Reizung eine unregelmäßige Form zeigt.

Schon diese Befunde legen ebenso wie die Tatsache, daß bei Intensitätssteigerung die Gipfelzeit der b-Welle abnimmt und die typischerweise nur für schwache Reize gilt, den Gedanken nahe, daß die b-Welle bei stärkeren Reizen zustande kommt, daß wie in einem lawinenartig ablaufenden Vorgang zwei oder mehrere Teilvorgänge sich gegenseitig zum eigentlichen Erregungsvorgang aufschaukeln, ein Prozeß, der für viele biologische Ereignisse typisch ist. So kommt es bei kurzen aber heftigen Reizen nicht mehr auf das an sich kleine Produkt aus Dauer und Intensität an, sondern auf die Kraft, mit der der Erregungsvorgang angestoßen wird. *Andrée* und *Müller-Limmroth*² betonten, daß sich die b-Welle unabhängiger vom Reizmodus entwickelt als P_{III} , die sehr stark von der Reizintensität, dafür aber weniger von der Reizdauer abhängig ist. Ist P_{II} in seinem Anstieg weitgehend refraktär gegen weitere Belichtungen, so reagiert P_{III} gerade im Anstieg auf neue Reize, während sie später weitgehend unempfindlich wird. Betrachtet man die Ergebnisse von Doppelreizversuchen, so entsteht der Eindruck, als ob P_{II} im on- und off-Effekt, solange sie noch ungehemmt nach Art einer Kettenreaktion abläuft, durch weitere Reize nicht zu beeinflussen ist. Allerdings weist gerade die Tatsache, daß im beginnenden off-Effekt die Refraktärphase weniger ausgebildet ist als im on-Effekt darauf hin, daß nicht nur P_{II} für die Refraktärität verantwortlich sein kann. Dem entspricht, daß die Anstiegssteilheit der isolierten Phase P_{III} durch einen 2. Reiz nur unter bestimmten Bedingungen beeinflußt werden kann. Da wir annehmen müssen, daß gerade die Form dieses Anstiegs auf die Form des on-Effekts einen entscheidenden Einfluß hat, ist das verständlich. Würde nämlich der on-Effekt durch einen 2. Reiz in seiner Form verändert werden, so würde das in der weiteren Erregungsbildung zu unübersehbaren Komplikationen führen, auf die später noch einzugehen ist. Vorgänge nach Art von P_{II} neigen, wie sich immer wieder am Verhalten dieser Phase zeigt, zu überschießenden Reaktionen. Es liegt nahe, das für Kontrasterscheinungen verantwortlich zu machen, die sich bei den Retinareaktionen ergeben. Als ein dem Hemmechanismus entsprechender intensitätsabhängiger Vorgang bietet sich die Phase P_{III} an.

Zusammenfassend darf man Folgendes annehmen: Eine Belichtung löst einen chemischen Primärvorgang aus, der nur bei den schwächsten Reizen im Aktionspotential sichtbar wird. Dieser Vorgang spielt sich nach allgemeiner Ansicht in den Stäbchen und Zapfen ab, wobei die Innenglieder besonders aktiv zu sein scheinen. In diesem Zusammenhang ist ein Befund von *Hecht*⁵⁸ interessant, daß die Latenz der Zapfen (negative Phase im Gegensatz zu den oben erwähnten Befunden) auch von der Intensität abhängig ist, außerdem aber auch von der Temperatur, woraus auch er schließt, daß dieser Vorgang eng an einen chemischen Primärvorgang gekoppelt sein muß. *Granit*⁵² betont in gleicher Weise den engen Zusammenhang zwischen der a-Welle und physikochemischen Vorgängen im Be-

reich der Innenglieder, an sie ist P_{III} gekoppelt, die in der beschriebenen Weise ansteigt. Solange aber P_{III} noch ansteigt, kann sich P_{II} kaum entwickeln, weil die Anstiegssteilheit der hemmenden Phase P_{III} zunächst noch größer als die der erst langsam sich entwickelnden Phase P_{II} ist. Sobald aber P_{III} in die Abszissenparallele überzugehen beginnt, überwiegt der Einfluß von P_{II} , so daß sich nunmehr dieses Potential so weit aufzuschaukeln vermag, wie P_{III} es zuläßt. In diesem Augenblick, in dem die Form des Rezeptorenpotentials für den weiteren Erregungsablauf entscheidend ist, ist die Rezeptorenschicht für weitere Reize refraktär. Auch die in den Ergebnissen dargestellte Streuung der Latenzzeiten ließ darauf schließen, daß es sich bei den Phasen P_{II} und P_{III} um voneinander weitgehend unabhängig ausgelöste Vorgänge handelt und daß außerdem die ersten, also P_{III} entsprechenden Vorgänge präziser ablaufen als die späteren. Doch muß man annehmen, daß zwischen P_{II} und P_{III} Wechselwirkungen bestehen und daß der b-Wellenverlauf ein Ausdruck dafür ist, daß sich zwischen beiden Komponenten ein Gleichgewichtszustand einstellt, in dem unter dem ständigen Einfluß von P_{II} P_{III} immer mehr ansteigt. Unter diesen Umständen wird allerdings auch die Betrachtung der isolierten Phase P_{III} , soweit sie zeitlich mit P_{II} zusammenfällt, problematisch; denn auch sie muß nach Fortfall der b-Welle einen anderen Verlauf nehmen. Daß der b-Wellenabfall keiner Ermüdungserscheinung entspricht, sondern einer Verschiebung des sehr labilen Gleichgewichts beider noch aktiven Phasen, wird im off-Effekt sichtbar. In dem Augenblick nämlich, in dem nach Ende der Belichtung P_{III} abzufallen beginnt, gewinnen die einmal in Gang befindlichen, dem Potential P_{II} entsprechenden Vorgänge die Oberhand, und zwar um so mehr, je weiter — wahrscheinlich in Korrelation zu dem intrazellulären Primärvorgang — P_{III} abfällt, und es erfolgt eine weit über das Ziel hinausschießende Entladung, die sich in einer Vielzahl von Aktionsstrombildern äußern kann, wodurch die Variabilität des off-Effekts erklärt ist. Auch *Granit*⁵¹ macht darauf aufmerksam, daß im off-Effekt P_{II} — vielleicht durch den Abfall von P_{III} bedingt — reaktiviert wird. Daneben spielt im Erscheinungsbild des off-Effekts nach der *Granitschen* Phasenanalyse der Abfall von P_{III} eine bedeutende Rolle. Die Phasen können sich jedoch so überlagern, daß ein funktionell vorhandener off-Effekt im ERG unsichtbar wird (*Granit*⁵¹). Typisch für das Zustandekommen des off-Effekts ist auch, daß er im Absterbeverlauf isolierter Präparate wesentlich empfindlicher reagiert. Außerdem reagiert die d-Welle auf Änderungen der Phase P_{III} durch Alkohol stärker als die a-Welle, die — wenn man von einem Einfluß der Phasen aufeinander absieht — in ihrer Amplitude erheblich stärker durch P_{III} bestimmt wird als die d-Welle. Zudem ist verständlich, warum der off-Effekt um so heftiger erfolgt, je stärker der Reiz war und je länger er andauerte. Die in ihrer Wirkung entgegengesetzten Erregungsvorgänge schaukeln sich gegenseitig auf und entladen sich nach Ende der Belichtung im off-Effekt in einer dem erreichten Erregungsniveau entsprechenden Stärke, wobei P_{III} in sich zusammenfällt, sobald der auslösende Primärvorgang ausgeschaltet ist, während P_{II} noch einmal die Oberhand gewinnt,

schließlich aber offenbar auch ohne den durch die Belichtung unmittelbar ausgelösten Primärvorgang nicht mehr existenzfähig ist. Schon ein geringes Nachlassen von P_{III} löst die Reaktion der entgegengesetzten Phase aus. Im ganzen erfolgt aber der Zusammenbruch von P_{III} langsam. Entsprechend ihrer Entstehungsweise verhalten sich b- und d-Welle verschieden, wie sich in ihrem Verhalten der a-Welle gegenüber zeigt. Eine neue a-Welle kann die b-Welle in ihrem autonom ablaufenden Stadium nicht beeinflussen. Anders ist das im off-Effekt. So ist die Phase P_{III} erst in ihrem abfallenden Teil durch eine nicht zu starke Zweitbelichtung zu beeinflussen. Da sich P_{II} und P_{III} in einem sehr labilen Gleichgewicht befinden, muß eine Vergrößerung von P_{III} hier sofort zu einem starken Abfall von P_{II} führen. Die „negative notch“ erreicht die Nulllinie nie ganz, so daß das nachfolgende ERG sofort von einem höheren Niveau ausgeht. Zwar stellt sich die Amplitude der b-Welle dieses ERG auf die dem Reiz entsprechende Größe ein, das im 1. off-Effekt Versäumte wird jedoch im 2. nachgeholt (Müller-Limmroth und Wirth⁹⁰), und zwar um so mehr, je intensiver der 1. Reiz durch den 2. unterdrückt worden war.

Nach dem über die Phasen P_{II} und P_{III} Gesagten kann man annehmen, daß schon in den Rezeptoren eine zeitliche Kontrastbildung stattfindet. Es ist nun zu untersuchen, inwieweit in Kombination mit ähnlichen Potentialpaaren auch eine räumliche Kontrastbildung zustande kommen kann. Tomita, Mizuno und Ida¹²⁷ sowie Tomita und Tōrihama¹²⁸ haben nachgewiesen, daß sich das ERG auf punktförmige Belichtung hin mit meßbarer Geschwindigkeit ausbreitet, nach Müller-Limmroth und Fiedler⁸⁶ sogar ohne seine Amplitude zu verringern. Tomita und Mitarbeiter¹²⁴⁻¹²⁸ haben weiterhin festgestellt, daß die intraretinalen Potentiale viel stärker auf den Reizort beschränkt sind, als die Rezeptorenpotentiale, ein Ausdruck für die notwendigerweise vorhandene Konvergenz der Erregungsvorgänge zum Sehnerven hin.

Die Analysen von Brindley¹⁷ haben demgegenüber ergeben, daß das intraretinale Potential in einem Umkreis von $300\ \mu$ von der belichteten Stelle abgreifbar ist und daß dieses Potential dem ERG formal entspricht und sich auch unter der Helladaptation verändert. Dieses Potential fand sich zwischen der inneren und äußeren Körnerschicht und bestand bei „on“ und „off“ aus einer negativen Potentialschwankung.

Barlow⁹ zeigte, daß der Einschränkung des Erregungsvorganges ein Hemmvorgang zugrundeliegen muß. Er leitete die Impulse von einer einem off-Effekt zugehörigen Nervenfasern ab und stellte fest, daß ihre Entladungen durch einen außerhalb ihres rezeptiven Feldes gleichzeitig gesetzten Reiz gehemmt werden können. Da aber ein gleichzeitiger 2. Reiz im Rezeptoren-ERG niemals eine Hemmung hervorruft, muß diese schon in einer tieferen Schicht lokalisiert sein.

Lenken die Phasen P_{II} und P_{III} immer wieder die Aufmerksamkeit auf sich, so dürfen doch die schon erwähnten, nach anderen Gesetzmäßigkeiten ablaufenden chemischen Primärvorgänge, die nur bei Schwellenreizen sichtbar werden, nicht unberücksichtigt bleiben; denn sie scheinen ja, bevor die Schwelle für die übrigen Vorgänge überschritten ist, die Erregungsleitung allein zu gewährleisten. Es sei daran erinnert, daß womöglich in verschiedener Weise eine Erregungsleitung zwischen Innen-

glied und Zellkörper der Rezeptoren, also nach unserer Phasenanalyse zwischen dem Ursprung von P_{III} und P_{II} durch die Zelle selbst etwa in Form chemischer Zustandsänderungen oder über den extrazellulären Raum im Bereich der zahlreich vorhandenen synaptischen Spalte zustande kommen kann. Ebenso ist zwischen Rezeptoren und Bipolaren, also zwischen Rezeptoren-ERG und intraretinalen ERG auf zweifache Weise, über die Synapsen und über die Landoltschen Keulen der Bipolaren eine Fortleitung denkbar. Es liegt die Annahme nahe, daß die Doppelnatur der Erregungsleitung der Aufspaltung der Erregung selbst in primäre und sekundäre Vorgänge entspricht, wobei, und das ist das Entscheidende, die Primärvorgänge nur auf die mit den gereizten Rezeptoren unmittelbar verbundenen Bipolaren übergehen, während die sekundären Vorgänge, die in P_{III} eine hemmende Komponente enthalten, sich über die gesamte Retinaoberfläche ausbreiten. Auch die erregende Komponente P_{II} kann sich noch an der Oberfläche der gesamten Retina ausbreiten. Da aber der Hemmechanismus, der in seiner Größe durch den stärksten im Augenblick die Retina treffenden Reiz bestimmt ist, die Weiterleitung aller schwächeren Erregungen in tiefere Schichten blockiert, kann eine Anregung der intraretinalen Potentiale in Abhängigkeit von dem nur an der am stärksten gereizten Retinastelle weitergeleiteten und in seiner Amplitude durch P_{II} bestimmten Primärvorgang nur am Ort der stärksten Reizung stattfinden. Wir sehen also, daß die gleichen Vorgänge die örtliche und zeitliche Kontrastbildung bestimmen, was durch den Befund von Roß¹⁰⁴ (zit. b. Dodt³³), daß räumliches und zeitliches Auflösungsvermögen in gleicher Weise von der Lichtintensität abhängig sind, bestätigt wird. Ein Vorgang, wie er der Phase P_{II} zugrundeliegt, in dem sich mehrere Teilvorgänge gegenseitig aufschaukeln, läuft entsprechend einer Exponentialfunktion ab. Auf diesen Vorgang können die verschiedensten Einflüsse in unterschiedlicher Weise einwirken. Es ist deshalb nicht erstaunlich, daß die Rezeptoren in ihrem Erregungsablauf in einer für Reizstärke und -qualität charakteristischen Weise reagieren. Eine hier in Frage kommende Eigenschaft des Reizes ist darüber hinaus die Farbe. v. Tschermak-Seysenegg¹²⁹ spricht von den Rezeptoren als „elektrischen Apparaten“, die ihre Erregung an den nervösen Schaltapparat der Retina abgeben.

Damit lassen sich Beziehungen zu den Verhältnissen am peripheren Nerven herstellen. Reizt man einen Nerven, so steigt seine zunächst niedrige Reizschwelle entsprechend der Reizintensität in charakteristischer Weise an. Dieser Vorgang wird als Adaptation bezeichnet. Es kommt bei nicht rechteckiger Reizform darauf an, ob die Reizintensität oder die Schwelle schneller ansteigt, d. h. ob der Nerv in Erregung gerät oder nicht. Je differenzierter ein nervöses Gebilde ist, desto feiner kann es bezüglich der Reizform zwischen adäquatem und inadäquatem Reiz unterscheiden — d. h. auf die Retina übertragen — daß auf die von den Rezeptoren ausgehenden Erregungen hin verschiedenen Reizqualitäten entsprechende Zellen erregt oder nicht erregt werden. Man kann sich z. B. vorstellen, daß es in den tieferen Retinaschichten Gruppen von Elementen — etwa Bipolaren oder dritten Ganglienzellen gibt, die selektiv auf eine einer be-

stimmtten Farbe entsprechende Erregungsform einer übergeordneten Schicht ansprechen. Dann würde es nicht farbspezifische Rezeptoren geben, sondern farbspezifische Bipolare oder Opticusfasern, während die Rezeptoren auf jede Farbe in typischer Weise reagieren. Dadurch wäre erklärbar, warum man bei monochromatischem Licht ebenso scharf sehen kann, wie bei weissem Licht, was nicht zu verstehen wäre, wenn nur jeder dritte farbspezifische Rezeptor ansprechen würde. Für die Existenz farbspezifischer Opticusfasern spricht ein Befund von *Le Cros Clark* ²⁷, daß im Corpus geniculatum laterale in drei Schichten angeordnete, farbspezifische Zellen zu finden sind. Eine Beobachtung, die wahrscheinlich macht, daß die Farbempfindung über eine für sie charakteristische Reaktionsform der Rezeptoren vermittelt wird, wurde von *Schubert* ¹⁰⁹ und *Hartridge* ⁵⁷ beschrieben: Durch Flimmerlicht kann die Form der einzelnen Wellen des ERG in frequenzabhängiger Weise verändert werden. Entsprechend lassen sich durch weißes Flimmerlicht bestimmter Frequenz Farbempfindungen hervorrufen (: *Benham-Effekt*). Auch die Ansicht von *Müller-Limmroth* ⁷⁸, daß die Farbempfindungen bei Strychninvergiftungen durch eine Veränderung der Anstiegssteilheit der b-Welle bedingt sei, läßt sich so deuten. Außerdem läßt sich so die von *Donner* ³⁶ beobachtete verschiedene Latenzzeit der Opticusentladungen bei verschiedenen Farben aus der Anstiegssteilheit der b-Welle erklären. Schließlich kann man auch verstehen, warum mit Farbsinnstörungen auch Störungen der Kontrastempfindungen vorkommen. Die von *Svaetichin* ¹¹⁹ analysierten Doppelzapfen der Froschretina gelten nicht für alle Tierretinae und auch nicht für die menschliche Netzhaut wie von anatomischer Seite hervorgehoben wird.

Diese Betrachtungen führen notwendigerweise zur Frage der Duplizitätstheorie. Es wird allgemein angenommen, daß die Zapfen in erster Linie Erreger der negativen Phase P_{III} , also des Hemmpotentials in der Retina seien. Da nach *Svaetichin* ¹¹⁶ die Zapfen keine Adaptation zeigen und somit ihre Empfindlichkeit im Dunklen nicht steigt, ist P_{III} im Dunklen schwach ausgebildet. Im Dunklen fallen also die Hemmungsmechanismen mit Nachlassen der Zapfentätigkeit weitgehend fort. Die b-Welle (P_{II}) kann sich folglich leichter entwickeln. Am Ende der Belichtung erfolgt nur ein flacher Abfall der kleinen Phase P_{III} , so daß ein off-Effekt kaum zustande kommt. Damit ist also schon durch das Nachlassen der Zapfentätigkeit eine Empfindlichkeitssteigerung auf Kosten der zeitlichen Kontrastbildung gegeben. Hinzu kommt, daß auch die räumliche Kontrastbildung nachläßt, es können sich folglich schwache Reize über große Retinabezirke summieren. Zudem läuft die Erregung bei der schwachen Ausbildung einer Komponente in unspezifischer Weise ab, so daß mit zunehmender Dunkelheit die Farbwahrnehmung immer unsicherer wird. Gleichzeitig verschiebt sich das Empfindlichkeitsmaximum entsprechend dem chemischen Primärvorgang, der immer mehr in den Vordergrund rückt nach der energiereicheren Seite des Spektrums. Nach *Granit* ^{51, 52}, *Dotz* ³² und *Svaetichin* ¹¹⁷ soll im Hellen die Stäbchenaktion die Zapfen hemmen. Das ist verständlich; denn die Stäbchen sind wesentlich empfindlicher als die Zapfen. Ist ihre Phase P_{III} auch verhältnismäßig schwach ausgebildet, so tritt sie doch im Hellen hervor, zumal die Phase P_{II} von der Stärke der Belichtung nur über die Hemmwirkung von P_{III} abhängig ist. Allerdings zeigt die Phase P_{III} auch im Hellen weitgehend Zapfeneigenschaften.

Es wurden hier vor allen Dingen die Verhältnisse an den weitgehend bekannten Rezeptorpotentialen untersucht in der Annahme, daß die ihnen annähernd gleich gestalteten intraretinalen Potentiale ähnliche Funktionen erfüllen. Vielleicht werden die Vorgänge, wie sie für die obersten Retinaschichten beschrieben wurden, durch ähnliche Vorgänge, wie sie sich in dem intraretinalen Potentialpaar U_x zeigen, präzisiert.

Der Tatsache, daß sich selbst auf eine punktförmige Reizung hin eine Erregung über das ganze Rezeptorenlager erstreckt, steht die Beobachtung gegenüber, daß das Auflösungsvermögen des Auges in etwa dem Abstand der Rezeptoren voneinander entspricht. Das ist deshalb erstaunlich, weil für die Ableitung der Erregungen von den einzelnen Rezeptoren nur wenige Fasern des Sehnerven zur Verfügung stehen. Hinzu kommt, daß noch die Unterscheidung der verschiedenen Farben durch den Sehnerven bewältigt werden muß. Zur Erklärung dieser Tatsache kann man von der Überlegung ausgehen, daß dadurch, daß eine große Zahl von Nervenfasern (direkt oder indirekt) mit einem Rezeptor verbunden oder nicht verbunden sein kann, sich für jeden Rezeptor unendliche Möglichkeiten ergeben, in spezifischer Weise an den Sehnerven und damit an das Zentralnervensystem angeschlossen zu sein. Die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten, die auf jeden Fall größer sein muß als die Zahl der mit einer Faser verbundenen Rezeptoren, reicht selbst dann aus, wenn jede Zelle mit drei Gruppen farbspezifischer Opticusfasern in Verbindung steht. In der Froschretina kommen auf 1 mm^2 50 000 Rezeptoren. Auf ein rezeptives Feld einer Opticusfaser mit einem Durchmesser von 0,3 mm (*Barlow*⁹) kommen also 3600. Das Verhältnis von Nervenfasern zu Rezeptoren beträgt nach *Barlow*⁹ beim Frosch 1 : 30. Zu einer dem rezeptiven Feld entsprechenden Fläche gehören folglich 120, d. h. 3 mal 40 farbspezifische Fasern. Nimmt man an, daß es drei Gruppen solcher farbspezifischen Fasern gibt und daß ein Rezeptor mit je 4 Fasern der drei Gruppen verbunden ist, so kommen auf einen Rezeptor insgesamt 12 Fasern. Demnach sind mit jeder Faser 12 mal 30, also 360 Rezeptoren verbunden. Das ist in einem rezeptiven Feld jeder zehnte. Jeder Rezeptor ist mit der Wahrscheinlichkeit 1 : 10 mit der das Feld bestimmenden Faser verbunden. Alle Fasern, die in einem Umkreis um einen Rezeptor mit dem Radius, der dem Durchmesser des Feldes entspricht liegen, können mit dem im Mittelpunkt befindlichen Rezeptor verbunden sein. In dem Bereich einer Sehzelle liegen demnach 480, d. h. 3 mal 160 farbspezifische Fasern. Nimmt man nach dem oben gesagten an, daß nur $\frac{1}{10}$ der Fasern, also 16 farbspezifische Leitungen für einen Rezeptor zur Auswahl zur Verfügung stehen, so ergeben sich, wenn jeder der zu einer Faser gehörigen 360 Rezeptoren mit noch drei anderen für die gleiche Farbe spezifischen Fasern verbunden ist, für jeden mit dieser Faser verbundenen Rezeptor noch $1 \cdot (16-2) + 2 \cdot (16-3) \dots + 14 \cdot (16-15) = 450$ Möglichkeiten. Man kann die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten zu unmeßbaren Werten ansteigen lassen unter der Annahme, daß jede Zelle mit nur wenig mehr als je vier Fasern verbunden ist. Je größer die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten ist, desto geringer ist naturgemäß die Wahrscheinlichkeit, daß mehrere

Rezeptoren zufällig mit der gleichen Kombination von Leitungen verbunden sind. Bei unserer Rechnung ist mit 450 Kombinationsmöglichkeiten für jede der 360 mit einer Faser verbundenen Zellen die Möglichkeit, jede Zelle zu identifizieren, gerade gegeben. Berechnet man unter den gleichen Voraussetzungen die Verhältnisse für ein kleineres rezeptives Feld, so ergibt sich als kleinstes mögliches rezeptives Feld ein Durchmesser von 0,1 mm. Auch kann in einem solchen Feld jeder Rezeptor nicht mit mehr als vier farbspezifischen Fasern verbunden sein, weil sich dann mehr Synapsen für eine Faser ergeben, als Rezeptoren für sie erreichbar sind. Die kleinsten rezeptiven Felder müssen folglich, wie es tatsächlich auch der Fall ist, in einer Größe zwischen 0,3 und 0,1 mm liegen. Hier ergibt sich aber eine Schwierigkeit: Aus den o. a. Zahlen geht hervor, daß — allerdings unter den ungünstigsten Voraussetzungen — nur 10 Rezeptoren in Erregung zu geraten brauchen, um sämtliche Fasern des Bezirks zu blockieren und so eine Lokalisierung des Reizes unmöglich zu machen. Es dürften daher nur sehr wenige Rezeptoren gleichzeitig gereizt werden, was bis zu einem gewissen Grade durch die Hemmechanismen in der Retina garantiert ist. Anderenfalls müßte zusätzlich eine Faser in der Lage sein, zwischen einfacher, zweifacher, dreifacher und mehrfacher Reizung zu unterscheiden. Man könnte dann die Zahl der beteiligten Nervenfasern als Basis, die Zahlen zwei, drei, vier usw. als Exponenten setzen und so mühelos eine Zahl für unterscheidbare Impulsmuster im Sehnerven berechnen, die die Zahl der Rezeptoren bei weitem übertrifft. Ein derartiges Übertragungssystem kann jedoch ebenfalls nur wirken, wenn nicht zu viele Rezeptoren gleichzeitig beteiligt sind. Immerhin ist die Zahl der Leitungskombinationen, die auf diese Weise identifiziert werden können, schon wesentlich größer, besonders dann, wenn wir zusätzlich noch einen Mechanismus fordern, der dafür sorgt, daß die Erregungen möglichst gleichmäßig auf die Fasern verteilt werden. Man kann z. B. annehmen, daß jeweils drei oder vier Synapsen der einer Farbempfindung zugehörigen Faser am Rezeptor zu einem „Organ“ zusammengefaßt sind und daß an einem Rezeptor für jede Farbe mehrere derartige „Organe“ angreifen. Je mehr Rezeptoren eine Faser gleichzeitig reizen, desto höher steigt ihre Schwelle analog der Adaptation des peripheren Nerven. Es steigt aber nicht nur die Schwelle der Einzelfaser, sondern auch die der gemeinsamen Synapse an einem Rezeptor, so daß diese Gruppe für diesen Rezeptor blockiert ist. So kann es dazu kommen, daß an jedem Rezeptor nur die Gruppe der am wenigsten erregten Nervenfasern gereizt wird. Diese Erklärungsversuche werden wesentlich erleichtert, wenn man berücksichtigt, daß ein scharfes Sehen nur möglich ist, wenn sich das Auge in ständiger Bewegung befindet. Dadurch verschiebt sich das Bild dauernd und es werden ständig neue Impulssalven das Gehirn erreichen, wobei aber — und das ist das Entscheidende — die zu einem Rezeptor gehörenden Fasern stets gleichzeitig reagieren. Dabei ist wesentlich, daß nach *Granit*⁵² die Latenz der Opticusimpulse vom Beginn der a-Welle konstant und nicht intensitätsabhängig ist. Ist unsere Vorstellung von den zu kleinen „Organen“ zusammengefaßten Synapsen richtig, so sind alle Synapsen funktionell mit-

einander gekoppelt und man kann sich leicht vorstellen, daß eine Änderung im Erregungszustand auch nur eines Rezeptors zu einer vollkommenen, aber immer der Gestalt des Bildes entsprechenden Umgruppierung aller Impulskombinationen führen kann. Diese Eigenschaft, auf kleine Verschiebungen der Intensitätsmaxima innerhalb eines rezeptiven Feldes zu reagieren, beschreibt *Barlow*⁹ als typische Eigenschaft der on-off-Elemente, so daß es denkbar ist, daß ihnen ein solcher Mechanismus zugrundeliegt, während nach der Beschreibung der reinen on- und der reinen off-Elemente durch *Barlow*⁹ der Eindruck entsteht, als ob sie den viel gröberen Kontrastbildungsmechanismen, denen die Phasen P_{II} und P_{III} zugrundeliegen, zuzuordnen seien.

Zusammenfassung

Die bei Belichtung des Auges in der Netzhaut entstehenden elektrischen Potentiale wurden aus verschiedenen Schichten der Retina durch Mikroelektroden gegen eine großflächige Elektrode abgeleitet. Bei Vordringen der Spitze der senkrecht zur Netzhautoberfläche von der Rezeptorenseite her eingestochenen Mikroelektrode änderte sich der Verlauf des ERG. Aus dem für die jeweilige Schicht typischen Potentialverlauf und den von uns angenommenen elektrischen Eigenschaften des Retinagewebes wurde ermittelt, wie das in den betreffenden Schichten entstehende Potential verlaufen könnte. Dabei gingen wir von der Voraussetzung aus, daß alle extrazellulär abgeleiteten Aktionspotentiale dem Zellinneren gegenüber negativ ausgerichtet sind. Je nach Lage der Elektrodenspitze erscheinen sie aber positiv oder negativ und untereinander gleich- oder entgegengesetzt gerichtet. Es wurde angenommen, daß der Teil des ERG, dessen Dauer etwa der Dauer der Belichtung entspricht, also a-, b- und d-Welle, durch mindestens vier Potentiale gebildet wird, zwei Monophasien und zwei Potentiale, deren Amplitude nach Beginn und Ende der Belichtung am größten ist. Vielleicht bilden je ein monophasisches und ein diphasisches Potential ($P_{II} + P_{III}$ und $U_{x_1} + U_{x_2}$) eine funktionelle Einheit. Außerdem wurden frequentere Potentiale untersucht, die sich bestimmten Teilen des ERG überlagern.

Summary

The phases of the electroretinogram obtained by microelectrode leads have been analysed in a previous paper. In this paper follows a discussion of the results in regard to analysis of the phases performed by other authors; an attempt has also been made to show the functional relation of the phases to the visual process.

Résumé

Dans un travail précédent on a exécuté avec des déviations de microélectrodes une analyse de phases de l'électrorétinogramme. Dans ce travail, on procède à la discussion des résultats en tenant compte des analyses de phases d'autres auteurs et en outre à un essai de classification fonctionnelle des phases du processus de la vue.

Schrifttum

- 1 *Adrian, E. D.* u. *B. H. C. Matthews, J.* *Physiol.* **63** (1927): 378 — 2 *Andrée, G.* u. *H. W. Müller-Limmroth.* *Zschr. Biol.* **106** (1954): 395 — 3 *Armington, J. C., J. Optic. Soc. Amer.* Vol. **42** (1925): 393 — 4. *Armington, J. C., F. P. Johnson* u. *L. A. Riggs, J. Physiol.* **118** (1952): 289 — 5 *Autrum, H., Umschau* **1954**, 1 — 6 *ders., ebda.* **1954**, 4 — 7 *Baer, R. H., Elektronics.* **1950: 114** — 8. *Barlow, H. B.,*

- J. Physiol. **119** (1953): 58 — 9 *ders.*, ebda., J. Physiol. **119** (1953): 69 — 10 *Becher, H.*, Auge und Zwischenhirn. Rede zum Rektoratsantritt am 11. 11. 1955 — 11. *Békésy, G. von*, Vortrag anlässlich der Ernennung zum Ehrendoktor der Med. Fak. der Universität Münster 1955 — 12 *Berger, C.*, Acta Physiol. Scand. **28** (1953): 224 — 13 *Best, W.*, Acta Ophthalm. **31** (1953): 95 — *ders.*, Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges. **1953**: 47 — *ders.*, Zschr. Biol. **106** (1953): 171 — 15 *Bois-Reymond, E. du*, Unters. Tierische Elektrizität **1849**: 256 — 16 *Brindley, G. S.*, 1. ERG Symposium, Hamburg **1956** — 17 *ders.*, J. Physiol. **134** (1956): 339 — *ders.*, ebda. **134** (1956): 353 — *ders.*, Bibl. Ophthalm. **48** 360 (1956): 24 — 18 *ders.*, J. Physiol. **137** (1957): 51 — 19 *Brock L. G.*, J. S. Coombs u. J. C. Eccles, J. Physiol. **117** (1952): 431 — 20 *Burns, D.*, J. Physiol. **127** (1955): 168 — 21 *Burns, D.* u. *B. Grafstein*, J. Physiol. **118** (1952): 412 — 22 *Cibis, P.*, zit. b. *H. Schober*, Das Sehen II. 1954): S. 257 — 23 *Cajal, R. y*, Trav. Labor. Rech. Biol. Univ. Madr. Suppl. **28** (1933) — 24 *Chiewitz, J. H.*, Arch. Anat. Entw. gesch. **1889**, Suppl. 139 — 25 *Cole, K. S.* u. *H. J. Curtis*, J. Gen. Physiol. **37** (1953): 25 — 26 *Creed, R. S.* u. *R. Granit*, J. Physiol. **78** (1933): 419 — 27 *Le Gros-Clark, W. E.* u. *L. Chako*, Nature **160** 1947 — 28 *Dartnall, H. J. A.*, Brit. J. Ophthalm. **32** (1948): 739 — 29 *Dartnall, H. J. A.* a. *L. C. Thomson*, Nature **164** (1949): 876 — 30 *Dewar, J.* u. *G. M'Kendrick*, Philos. Transact. Roy. Soc. London Bid. Sc. **27** (1874): 141 — 31 *Dillenburger, W.*, Funk und Ton **1951**: 190 — 32 *Dotd, E.*, Nature **168** (1951): 738 — 33 *ders.*, Experientia. **12**, 1 (1956): 34 — 34 *ders.*, Experientia. **10** (1954): 330 — 35 *Dotd, E.* u. *J. Heck*, Pflügers Arch. Physiol. **259** (1954): 226 — 36 *Donner, K. O.*, Acta Physiol. Scand. **21** (1950): 72 — 37 *Dowben, R. M.* u. *J. E. Rose*, Science. **118** (1953): 22 — 38 *Eichner, D.*, Zschr. Zellforsch. **41** (1955): 493 — *ders.*, Zschr. Zellforsch. **43** (1956): 513 — 39 *Einthoven, W.* u. *W. A. Jolly*, Quart. J. Exper. Physiol. **1** (1908): 373 — 40 *Esper, F. J.*, Zschr. Naturforsch. **96** (1954): 13 — 41 *Fischer, F. P.*, Tabulae biol. **22** (1951): 121 — 42 *Francis, C. M.*, J. Physiol. **120** (1953): 435 — 43 *Frey, E.* Proc. Kon. Ned. Akad. Wetensch., Amsterdam **38** (1935): 767 — *ders.*, Schweiz. Arch. Neurol. **39** (1937): 255 — *ders.*, ebda. **40** (1937): 69 — 44 *Fry, G. A.* u. *S. H. Bartley*, J. Cellul. Comp. Physiol. **5** (1934): 291 — 45 *Garten, S.*, Graefe-Sarmisches Handbuch der ges. Augenheilkunde I, Kap. XII S. 233 (1907) — 46 *Geyer, W.*, Funk u. Ton. **1948**: 119 — 47 *Goto, M.*, u. *N. Toida*, Jap. J. Physiol. **4** (1954): 123 — 48 *Granit, R.*, J. Physiol. **77** (1933): 207 — 49 *ders.*, ebda. **103** (1944): 103 — 50 *ders.*, Vet. Acad. Ark. Zool. **A 36** (1945): 11 — 51 *ders.*, Sensory Mechanism of the Retina, London Oxford Univ. Press. 1947 — 52 *ders.*, Receptors and Sensory Perception, Yale University Press 1955 — 53 *Granit, R.* u. *A. Munsterhjelm*, J. Physiol. **88** (1937): 436 — 54 *Granit, R.* u. *G. Svaetichin*, Upsala läkfören. förh **65** (1939): 161 — 55 *Granit, R.* u. *P. O. Therman*, J. Physiol. **81** (1934): 47 — *ders.*, ebda. **83** (1935): 359 — 56 *Hartline, H. K.* u. *C. H. Graham*, J. Cellul. Comp. Physiol. **1** (1932): 277 — 57 *Hartridge, H.*, J. Physiol. **106** (1947): 5 — 58 *Hecht, S.*, J. Gen. Physiol. **1919**: 545, 657, 667 — 59 *Holmgren, F.*, Unters. Physiol. Inst. Heidelbg. **3** (1880): 278 — Upsala läkfören. förh. **1** (1866): 177 — 60 *Holzlöhner, E.* u. *W. Stein*, Zschr. Sinnesphysiol. **61** (1930): 209 — 61 *Ishii, A.*, Arch. Histol. Japan, Okayama **5** (1953): 231 — 62 *Katz, B.*, J. Physiol. **111** (1950): 248 u. 261 — 63 *Keidel, W. D.*, Pflügers Arch. Physiol. **264** (1957): 17 — *ders.*, Pflügers Arch. Physiol. **264** (1957): 31 — 64 *Kohlrausch, A.*, Handb. Norm. u. Path. Physiol. **1931**: 1394 — 65 *ders.*, Arch. Anat. Physiol. **1918**: 195 — 66 *Kuffler, S. W.*, J. Neurophysiol. **16** (1953): 37 — 67 *Kühne, W.* u. *J. Steiner*, Unters. Physiol. Inst. Heidelbg. **3** (1880): 327 — 68 *dies.*, ebda. **4** (1881): 64 — 69 *dies.*, ebda **4** (1881): 139 — 70 *Kuhn, W.*, Physikalisch-chemische Grundlage biologischer Vorgänge, aus *B. Flaschenträger* u. *E. Lehnartz*: Physiologische Chemie I. Heidelbg. 1951 — 71 *Lehmann, H. J.*, Naturwiss. **42** (1955): 185 — 72 *Lundberg, A.*, Acta physiol. Scand. **31** (1954): Suppl. 114 — 73 *Meserway, A. B.* u. *E. L. Chaffee*, J. Optic. Soc. Amer. **15** (1927): 311 — 74 *Monnier, M.*, Compt. rend. Soc. biol. Paris **140** (1946): 231 — 75 *Monnier, M.* u. *F. Boehm*, Helvet. physiol. pharmacol. acta. **3** (1945): 25 — 76 *Motokawa, K.* u. *T. Mita*,

- Tohoku J. Exper. Med. **42** (1942): 114 — 77 Motokawa, K., T. Oikawa a. K. Tasaki, J. Neurophysiol. **20** (1957): 186 — 78 Müller-Limmroth, H. W., Pflügers Arch. Physiol. **254** (1951): 155 — 79 ders., ebda. **257** (1953): 135 — 80 ders., ebda. **256** (1953): 488 — 81 ders., Zschr. Biol. **105** (1953): 393 — 82 ders., ebda. **107** (1954): 216 — 83 ders., Naturwiss. **43** (1956): 337 — 84 Müller-Limmroth, H. W., u. G. Andrée, Pflügers Arch. Physiol. **257** (1953): 216 — 85 dies., Zschr. Biol. **105** (1953): 324 — 86 Müller-Limmroth, H. W. u. H. Fiedler, Zschr. Biol. **108** (1955): 130 — 87 Müller-Limmroth, H. W. u. V. Güth, Zschr. Biol. **108** (1956): 266 — 88 Müller-Limmroth, H. W. u. G. Jünemann, Zschr. Biol. **110** (1958): 1 — 89 Müller-Limmroth, H. W. u. M. Lemaitre, Zschr. Biol. **105** (1953): 348 — 90 Müller-Limmroth, H. W. u. W. Wirth, Zschr. Biol. **107** (1955): 444 — 91 Nastuk, W. L. u. A. L. Hodgkin, Cellul. Comp. Physiol. **35** (1950): 39 — 92 Niemack, F. W. u. D. Rupp, Zschr. angew. Physik. **6** (1954): 1 — 93 Niki-forowsky, P. M., Zschr. Biol. **57** (1912): 397 — 94 Noell, W. K., Amer. J. Physiol. **170** (1952): 217 — 95 Noell, W. K., Amer. J. Ophth. **38** (1954): 78 — 96 Ottoson, D., Acta physiol. Scand. **35** (1956): Suppl. 122 — 97 Ottoson, D. u. G. Svaetichin, Acta physiol. Scand. **29** (1953): 106 — 98 dies., Cold Spring Harb. Symp. **17** (1952): 165 — 99 dies., Acta physiol. Scand. **29** (1953): 31 — 100 Patzelt, V., Histologie, 3. Auflage München u. Berlin 1948 — 101 Piper, H. A., Arch. Anat. Physiol. Lpz. (1911): 85 — 102 Polyak, S., Arch. Ophth. **15** (1936): 477 — 103 Rensch, B., Psychische Komponenten der Sinnesorgane Stuttgart 1952 — 104 Roß, R. T., Psychol. Monogr. **47** (1956): 306 — 105 Scheer, B. T., A. Monroy, M. Santangelo u. R. Riccobono, Exper. Cell. Res. **7** (1954): 284 — 106 Schenk, G. D., Zschr. Elektrochem. **57** (1953): 675 — ders., Naturwiss. **40** (1953): 205 — ders., ebda. **40** (1953): 212 — 107 Schmidt, W. J., Kolloid. **85** (1938): 137 — 108 Schober, H., Das Sehen II. Band, Leipzig 1954 — 109 Schubert, G., Umschau **51** (1951): 362 — 110 Schütz, E., Physiologie, München u. Berlin 1949 — 111 Sjöstrand, T., J. Cellul. Comp. Physiol. **42** (1953): 45 — 112 Stämpfli, R., Erg. Physiol. **47** (1952): 70 — 113 Steindorff, K., Tabulae. biol. **22** (1947): 263 — 114 Stöhr, Ph., Lehrbuch der Histologie, 22. Auflage; Jena 1930 — 115 Stunitz, G. v., Physiologie des Sehens, Leipzig 1952 — 116 Svaetichin, G., Acta Physiol. Scand. **24**, Suppl. 86 (1951), 5: 15 — 117 ders., ebda. **29**, Suppl. 106, 1953 — 118 Svaetichin, G. a. R. Jonasson, Acta physiol. Scand. **39** (1956) Suppl. 134: 3 — 119 Svaetichin, G., Acta physiol. Scand. **39**, Suppl. 134 1956 — 120 Talbot, J., Optic. Soc. Amer. **41** (1951): 918 — 121 Tasaki, I. u. Jr. Freygang, J. Gen. Physiol. **39** (1955): 211 — 122 Thermann, P. O., Acta Soc. sc. Fenn. N. S. B. **2** (1938): 1 — 123 Tirala, L., Arch. Anat. Physiol. Lpz. **1917**: 121 — 124 Tomita, T., Jap. J. Physiol. **1** (1950): 110 — 125 Tomita, T. u. A. Funaiishi, J. Neurophysiol. **15** (1952): 75 — 126 Tomita, T., A. Funaiishi u. H. Shino, Jap. J. Physiol. **2** (1951): 147 — 127 Tomita, T., H. Mizuno u. T. Ida, Jap. J. Physiol. **2** (1952): 171 — 128 Tomita, T. u. Y. Torihama, Jap. J. Physiol. **6** (1956): 118 — 129 Tschermack-Seysenegg, A. v., Einführung in die Physiologische Optik, 2. Auflage, Berlin, Heidelberg, Göttingen 1947 — 130 Tucker, M. J., Elektronik Eng. (1951): 270 — 131 Vilter, V., Compt rend. Soc. biol. Paris **143** (1949): 784 — 132 ders., ebda. **141** (1947): 346 — 133 Westphal, W. H., Physik 9 u. 10. Auflage Berlin Heidelberg, Göttingen 1943 — 134 Wette, R., Bull. Math. Biophysics. **15** (1953): 251 — 135 Wirth, W. u. B. Zetterström, Brit. j. Ophthalm. **38** (1954): 257 — 136 Wohlzogen, F. X., Zschr. Biol. **108** (1956): 217 — 137 Wolf, G., Radio-Magazin **30** (1954): 173, 205 — 138 Wulff, V. J., W. J. Fry u. F. A. Linde, J. Cellul. Comp. Physiol. **45** (1954): 247

*Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. M. H. Fischer)*

Energetische Untersuchungen über den Hautschmerz bei Wärmestrahlung

II. Über die Variabilität der persönlichen und individuellen Reizschwelle und die Brauchbarkeit der Methode

Von Werner M. Treff

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 14. November 1957

Vorbemerkung

Aus Raumersparnis wird auf den Abdruck aller statistischen Tabellen verzichtet. Die zwei beigegefügt sind nur Beispiele zur Darstellung des Prinzips statistisch gesicherter Meßergebnisse. Der Verfasser ist aber gern bereit, auf Anfrage weitere Einzelheiten zur Verfügung zu stellen.

I. Allgemeines

Bei der Durchsicht des Schrifttums sinnesphysiologischer Veröffentlichungen ist auffällig, daß man Zahlenangaben oft nur bedingt verwerten kann, da nähere Angaben über die Zuverlässigkeit bzw. Begrenzung der Methodik meist fehlen. Es soll deshalb hier der Versuch unternommen werden, den Nachweis der Brauchbarkeit der Methode statistisch zu belegen und damit ihre Gültigkeit abzugrenzen. Die Versuchsanordnung wurde in Bd. 109 dieser Zeitschrift eingehend beschrieben.

Weiterhin soll hier festgestellt werden, wie groß die persönliche Schwankungsbreite der Schwellenwerte der einzelnen Versuchspersonen ist und die individuelle der verschiedenen Vpn untereinander.

Das zur statistischen Berechnung notwendige Formelmaterial wurde sämtlich aus „Grundriß der biologischen Statistik“ von E. Weber entnommen

II. Die persönliche Streuung der Schwellenwerte

Bei der Bestimmung der mittleren Abweichung der absoluten Schwellenwerte ($I \cdot t$) wurde in diesen Vorversuchen darauf geachtet, daß alle Versuchsbedingungen konstant erhalten wurden: Bei jeder einzelnen Reizung

bleibt die auf die Haut ausgestrahlte Energiemenge pro Zeit und Flächeneinheit gleich. Vor jeder Reizung wird stets dieselbe Ausgangstemperatur gewählt. Sie unterliegt ständig der thermoelektrischen Kontrolle. Auch wird stets die gleich große Hauptoberfläche bestrahlt — 4 cm^2 —. Der Ort der Reizung bleibt unverändert — die dorsale Fläche in der Mitte des linken Unterarmes ca. 5 cm proximal des Handgelenkes.

Die hier vorliegenden Ergebnisse wurden aus 1051 Einzelmessungen ermittelt. Die Zahl der Vpn betrug 11. Es wurde keine besondere Auswahl getroffen. Alle Vpn waren durch die Vielzahl der an ihnen ausgeführten Reize wohlgeübt und gute Beobachter. Die Untersuchungen wurden in einem verdunkelten Raume mit roter Dunkelkammerbeleuchtung durchgeführt.

Da nun die ausgestrahlte Energiemenge der Zeit direkt proportional ist — $0,031 \text{ cal/cm}^2 \cdot \text{sec}$ —, wird bei der ersten statistischen Auswertung nur der Zeitfaktor berücksichtigt. Die Berechnung und Klassenbildung ist so leichter durchführbar. Die Ergebnisse werden am Ende dann nur mit diesem Proportionalitätsfaktor multipliziert, um die Schwellenwerte in der Einheit von cal/cm^2 zu erhalten.

Es wurde hier der Begriff der „absoluten Reizschwelle“ eingeführt, die das Produkt aus $I \cdot t$ ist. Darauf soll später noch ausführlich eingegangen werden. Maßeinheit dieser Reizschwelle ist cal/cm^2 . Der Zeitfaktor ist in diesem Produkt, wie oben schon erwähnt, enthalten.

E. C. Gregg schreibt auch in seiner kritisch-physikalischen Betrachtung der Versuche von Hardy, Wolff und Goodell u. a.

„Changes in radiation intensity for a given change in pain threshold are not a measure of the true threshold change, but rather an indication. It is recommended that time threshold measurements be made rather than intensity ones in order to minimize operator errors, subject fatigue and adaptation.“

Wie schon in der Beschreibung der Versuchsanordnung dargelegt wurde, ist diesen Gesichtspunkten Rechnung getragen worden. Schon bei den ersten Voruntersuchungen, die in Anlehnung an die Versuche von Hardy und Mitarbeitern erfolgten, wurden wir auf die von Gregg beschriebenen Einwände aufmerksam. Die Versuchsanordnung wurde dementsprechend entwickelt.

Abb. 1 stellt einen Ausschnitt eines Photogramms der durchgeführten Versuche dar. Die Kurve ist der thermoelektrisch gemessene Temperaturverlauf auf der Hautoberfläche während der Reizung. Die Unterbrechungen innerhalb des Kurvenverlaufes zeigen die Zeitpunkte der jeweiligen Empfindungen an. Am unteren Rand der Abbildung befindet sich die Zeitmarkierung.

Die Meßergebnisse werden nun aus diesen Photogrammen ermittelt. Ein Beispiel für die Auswertung dieser Photogramme gibt Tabelle 1. Die auf Grund dieser Tabelle aufgestellten Häufigkeitskurven zeigen in den mittleren Klassen eine Häufung. Die Klasse mit der größten Häufigkeit wird als Schwellenwertklasse x_0 angesehen, z_i bedeutet die Häufigkeit, x_i ist die Klassenbezeichnung (Sekunden der Bestrahlungsdauer bis zum

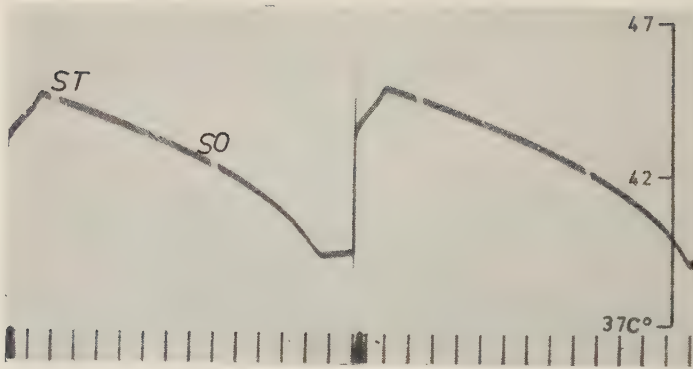


Abb. 1
(Erläuterung siehe Text.)

Tabelle 1

x_i	z_i	$x_i - x_0$	$(x_i - x_0) z_i$	$(x_i - x_0)^2 z_i$	$\Phi(u)$	φ_i	$D_i = z_i - \varphi_i$	$\frac{D_i^2}{\varphi}$
16	1	-4	-4	16	0,024419	1,99		
17	5	-3	-15	45	0,045018	2,22	11,87	0,35
18	8	-2	-16	32	0,091650	7,66		
19	7	-1	-7	7	0,147451	11,91	-4,91	2,02
			-42					
20= x_0	24	0	0	0	0,187473	15,65	+8,35	4,41
21	13	1	13	13	0,184811	14,96	-1,96	0,25
22	8	2	16	32	0,153155	12,59	-4,59	1,68
23	7	3	21	63	0,086753	7,28	-0,28	0,01
24	6	4	24	96	0,053080	4,48	6,74	0,23
25	2	5	10	50	0,026190	2,26		
			84					
n=81			42	354	1,000000	81,00	= 0,00	$\chi^2=8,95$

$$\sum (x_i - x_0) z_i = 42$$

$$\sum (x_i - x_0)^2 z_i = 354$$

$$\bar{x} = x_0 + b \qquad b = \frac{\sum z_i (x_i - x_0)}{n}$$
$$u = \frac{x_i - \bar{x}}{n}$$
$$s = d \sqrt{\frac{\sum z_i \frac{(x_i - x_0)^2}{d}}{n} - \frac{n}{n-1} b^2}$$

d = Klassengröße hier 1

\bar{x} = Durchschnittswert

s = Streuung

n = Anzahl der Messungen

$\Phi(u)$ = Flächen unter der
GAUSSschen Normalverteilungskurve
Für die Vp Pr ist für so

$$\bar{x} = 20,519 \text{ sec} = 0,6361 \text{ cal/cm}^2$$

$$s = \pm 2,04 \text{ sec} = \pm 0,0632 \text{ cal/cm}^2.$$

Reizerfolg), \bar{x} ist der im Multiplikationsverfahren errechnete durchschnittliche Schwellenwert, s bedeutet seine mittlere Abweichung. φ_i ist die nach dem Gaußschen Integral zu erwartende Häufigkeit, n ist die Anzahl der Meßwerte.

Um eine Antwort auf die Frage nach der Größe der persönlichen Schwankung der Schwellenwerte einer einzelnen V_p zu erhalten, wird die mittlere Abweichung der durchschnittlichen Schwellenwerte nach der bei E. Weber angegebenen Formel (siehe Tabelle 1) berechnet. Bei dem hier vorhandenen Personenkreis der V_{pn} wird eine durchschnittliche mittlere Abweichung der absoluten Reizschwelle für den hellen, stichartigen Oberflächenschmerz (SO) von $\pm 0,0601 \text{ cal/cm}^2$ ermittelt, das sind $\pm 9,59 \%$ des durchschnittlichen Schwellenwertes, d. h. der Variationskoeffizient des Schwellenwertes für SO beträgt ungefähr $9,6 \%$. Der Schwellenwert für SO beträgt unter den hier angegebenen Bedingungen im Durchschnitt für die einzelnen V_{pn} $0,6324 \text{ cal/cm}^2$. Die entsprechenden Werte für den dumpfen, mehr brennenden Tiefenschmerz (ST) sind $\bar{x} = 0,8621 \text{ cal/cm}^2$, $s = \pm 0,0563 \text{ cal/cm}^2$, das bedeutet einen Variationskoeffizienten von $6,53 \%$ des Schwellenwertes.

Über die persönliche absolute Reizschwelle für SO kann nun im einzelnen folgendes gesagt werden:

1. Der kleinste hier ermittelte Schwellenwert beträgt $0,6125 \text{ cal/cm}^2$ mit einer mittleren Abweichung von $\pm 0,053 \text{ cal/cm}^2$, d. i. ein Variationskoeffizient von $8,6 \%$. Der Variationskoeffizient ist nach K. Freudenberg wie folgt definiert: Er ist das Verhältnis zwischen mittlerer Abweichung und dem arithmetischen Mittel nebst seinem mittleren Fehler. Der maximale Schwellenwert, der gefunden wurde, beträgt $0,6542 \text{ cal/cm}^2$ mit einer mittleren Abweichung von $\pm 0,0625 \text{ cal/cm}^2$, das sind $\pm 9,56 \%$ des Schwellenwertes.
2. Der Unterschied zwischen dem größten und kleinsten durchschnittlichen Schwellenwert, die hier gefunden wurden, beträgt demnach $0,0417 \text{ cal/cm}^2$. Dieser Wert ist kleiner als der der durchschnittlichen persönlichen mittleren Abweichung, die wie schon erwähnt $\pm 0,0601 \text{ cal/cm}^2$ beträgt. Man kann also sagen, daß die persönliche Streuung größer ist als der Unterschied zwischen den durchschnittlichen Schwellenwerten der verschiedenen V_{pn} untereinander, wie dies aus den errechneten Werten der mittleren Streuung und den maximalen und minimalen durchschnittlichen Schwellenwerten hervorgeht (siehe Tabelle 2).
3. Die größte mittlere Abweichung einer einzelnen V_p beträgt $\pm 0,0675 \text{ cal/cm}^2$, das ist ein Variationskoeffizient von $9,99 \%$. Die geringste mittlere Abweichung wird mit $\pm 0,053 \text{ cal/cm}^2$, d. s. $\pm 8,6 \%$ des Schwellenwertes, gefunden.

Tabelle 2

SO								
Vp	\bar{x} cal/cm ²	s cal/cm ²	Variations- koeff	Vertrauensintervall cal cm ²		Berechnete Mindestzahl der Versuche		n
				95%	99%	95%	99%	
Fi	0,6542	± 0,0625	9,56	± 0,0144	± 0,0191	149	259	72
Dre	0,6292	± 0,0675	10,78	± 0,0223	± 0,0294	175	305	35
Be	0,6299	± 0,0545	8,69	± 0,0135	± 0,0178	112	196	62
Pr	0,6361	± 0,0632	9,92	± 0,0137	± 0,0181	153	265	81
I. Tr.	0,6125	± 0,0530	8,60	± 0,0146	± 0,0186	107	187	50
\bar{x} Vpn ₅	0,6324	± 0,0601	9,59	± 0,0143	± 0,0189	139	242	300
\bar{x} 600	0,6275	± 0,0552	8,82	± 0,0044	± 0,0058	116	198	600
\bar{x} 1051	0,6409	± 0,0626	9,75	± 0,0037	± 0,0049	150	260	1051

ST								
Vp	\bar{x} cal/cm ²	s cal/cm ²	Variations- koeff	Vertrauensintervall cal cm ²		Berechnete Mindestzahl der Versuche		n
				95%	99%	95%	99%	
Fi	0,8845	± 0,0648	7,36	± 0,0149	± 0,0197	161	281	72
Dre	0,8459	± 0,0392	4,63	± 0,0129	± 0,0171	59	101	35
Be	0,8752	± 0,0598	6,82	± 0,0149	± 0,0196	133	230	62
Pr	0,8590	± 0,0604	7,04	± 0,0131	± 0,0173	145	250	81
I. Tr.	0,8461	± 0,0574	6,78	± 0,0159	± 0,0219	126	218	50
\bar{x} Vpn ₅	0,8621	± 0,0563	6,53	± 0,0157	± 0,0194	124	223	300
\bar{x} 600	0,8667	± 0,0580	6,71	± 0,0046	± 0,0061	128	222	600
\bar{x} 1051	0,8686	± 0,0607	6,99	± 0,0037	± 0,0048	140	240	1051

4. Als Maß des Vergleichs zwischen empirischer und theoretischer Verteilung (s. Tabelle 1) wird die Größe χ^2 berechnet. Mit ihr kann man die Güte der Anpassung beider Verteilungen objektiv beurteilen.

$$\chi^2 = \sum \frac{(z_i - q_i)^2}{q_i}$$

Hierin bedeutet z_i die empirische Häufigkeit je Klasse, q_i die nach dem Gaußschen Integral berechnete theoretische Häufigkeit.

Die Nullhypothese lautet hier: der empirischen Häufigkeitsverteilung der Schwellenwerte liegt hier eine Gauß-Verteilung zugrunde. Die Hypothese kann angenommen werden, wenn dem χ^2 -Wert ein P von mehr als 5 % entspricht, d. h. in 5 von 100 gleich großen Stichproben werden Abweichungen von der berechneten Größe gefunden.

Bei der Berechnung von χ^2 ergibt sich nun hier, daß der persönlichen empirischen Häufigkeitsverteilung der Schwellenwerte eine Gauß-Verteilung zugrunde liegen kann. Denn allen berechneten χ^2 -Werten entsprechen Verteilungswerte, die über 5 % liegen.

5. Zur weiteren Charakterisierung einer Verteilung kann noch der „Exzeß“ berechnet werden. Dieser (E) ist der Quotient des 4. Potenzmomentes, dividiert durch die 4. Potenz der mittleren Abweichung, von dem dann 3 subtrahiert wird.

$$E = \frac{\sum z_i (x_i - \bar{x})^4}{N \cdot s^4} - 3$$

Bei einer Gaußschen Normalverteilung ist $E = 0$. Bei einem positiven Exzeß würde eine extreme Häufung der Werte nahe dem Durchschnittswert vorhanden sein, die die Häufigkeit der Normalverteilung mit gleicher mittlerer Abweichung übertreffen würde.

Die Berechnung des Exzesses für SO und ST ergibt für beide Schmerzqualitäten $\pm 0,02$ und liegt so weit innerhalb der Zufallsgrenzen, wie dies auch seine mittleren Fehler zeigen. Die Berechnung der mittleren Fehler ergibt sowohl für SO wie auch für ST für den minimalen Schwellenwert $\pm 0,54$ und für den Maximalwert $\pm 0,69$.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel

$$\pm \sqrt{\frac{24}{n}}$$

n wird durch die Anzahl der Versuche der jeweiligen Meßreihe bestimmt, aus der der Durchschnittsschwellenwert und die dazu gehörige mittlere Abweichung berechnet wurden.

In gleicher Weise werden nun die Schwellenwerte für ST behandelt. Die absoluten Größen der mittleren Abweichungen bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die von SO. Betrachtet man jedoch den Variationskoeffizienten, so ist dieser bei ST kleiner als bei SO. Die durchschnittliche mittlere Abweichung beträgt $\pm 0,0563$ cal/cm², dies entspricht einem Variationskoeffizienten von 6,53 %. Der entsprechende Schwellenwert für ST beträgt 0,8621 cal/cm². Über die absolute Reizschwelle und ihre mittlere Abweichung kann für ST für die einzelne Vp folgendes gesagt werden:

1. Als minimaler persönlicher Schwellenwert für ST wurde 0,8461 cal/cm² bei einer mittleren Abweichung von $\pm 0,0392$ cal/cm², d. s. $\pm 4,63$ % des Schwellenwertes, beobachtet. Die maximale Schwelle für ST wird hier mit 0,8845 cal/cm² und einer mittleren Abweichung von $\pm 0,0648$ cal/cm², d. s. $\pm 7,36$ % des Schwellenwertes, bestimmt.
2. Zwischen größter und kleinster absoluter Reizschwelle besteht bei ST ein Unterschied von 0,0386 cal/cm², das ist auch hier weniger als die durchschnittliche mittlere Abweichung jedes ermittelten Schwellenwertes.
Die durchschnittliche mittlere Abweichung beträgt hier $\pm 0,0563$ cal/cm²,
3. Die größte mittlere Abweichung beträgt für ST $\pm 0,0648$ cal/cm², das bedeutet einen Variationskoeffizienten von 7,36 % diejenige des Minimums $\pm 0,0392$ cal/cm² oder $\pm 4,6$ % des dazugehörigen Schwellenwertes.
4. Die Berechnung der χ^2 -Werte ergibt auch hier, daß der empirischen Verteilung der Häufigkeit der Schwellenwerte eine Binomialverteilung zugrunde liegen kann.

5. Für den Exzeß gilt das, was schon unter 5 für SO berichtet wurde, die Werte sind nahezu dieselben. Sie sind übersichtlich in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Unter dem Durchschnittswert ist der Wert zu verstehen, der als arithmetisches Mittel aus den Einzelwerten der hier angeführten Vpn berechnet ist. Es sind in Tabelle 2 die Vpn angeführt, die die unterschiedlichsten Schwellenwerte und mittleren Abweichungen zeigten.

Hieraus sei zunächst festgestellt, daß die Schwellenwerte für alle Vpn in der gleichen Größenordnung liegen. Man kann also mit einer physiologisch einheitlichen Reizschwelle für die hier untersuchten Personen rechnen, die gute und vor allem durch die Vielzahl der an ihnen ausgeführten Reizungen geübte Beobachter waren. Eine strenge Uniformität besteht freilich nicht. So tritt ein etwas größerer Schwellenwert und auch eine größere mittlere Abweichung desselben stets bei der gleichen Vp auf. Aber die Differenzen erscheinen nicht so groß, daß bei einer weiteren Auswertung genügend zahlreicher Meßergebnisse ein Unterschied zwischen den verschiedenen Vpn gemacht werden müßte. Die persönliche Streuung überschreitet, wenn man die mittleren Abweichungen betrachtet, nicht das Maß der für biologische Messungen üblichen Größenordnung.

III. Die individuelle Streuung

Zur Erfassung der individuellen Streuung werden nun die Meßergebnisse von 11 Vpn zu einer einheitlichen Meßreihe zusammengefaßt. Es handelt sich um insgesamt 1051 Einzelmessungen. Die statistische Auswertung dieses Materials erfolgte in oben beschriebener Weise (siehe Abb. 2). Sie ergibt auch hier, daß der empirischen Verteilung der Häufigkeiten der Schwellenwerte eine *Gaußsche* Normalverteilung zugrunde liegen kann, wie dies aus der Berechnung von χ^2 hervorgeht.

Für SO beträgt der durchschnittliche Schwellenwert $0,6409 \text{ cal/cm}^2$ mit einer mittleren Abweichung von $\pm 0,0626 \text{ cal/cm}^2$, dies entspricht einem Variationskoeffizienten von 9,75 %. Dieser Schwellenwert unterscheidet sich nur unwesentlich von dem der oben erwähnten durchschnittlichen Reizschwelle der in Tabelle 2 angeführten Vpn, die $0,6324 \text{ cal/cm}^2$ beträgt. Der Unterschied macht $0,0085 \text{ cal/cm}^2$ aus. Wie weiter unten noch näher beschrieben, liegt dies innerhalb des Meßfehlerbereiches und der geforderten Genauigkeit der Methodik. Die mittlere Abweichung ist sowohl absolut, wie auch relativ größer als die bisher als Maximum gefundene mittlere Abweichung einer einzelnen Vp. Diese Tatsache mag vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß in dieser mittleren Abweichung sowohl die persönliche Streuung als auch die der 11 verschiedenen Vpn untereinander enthalten ist.

Die Berechnung von χ^2 bestätigt den oben schon erwähnten Befund, daß der empirischen Verteilung eine *Gaußsche* Normalverteilung zugrunde liegen kann. Dem χ^2 entspricht ein Verteilungswert, der zwischen 5 und 10 % liegt. Auch konnte weder ein positiver noch negativer Exzeß nachgewiesen werden.

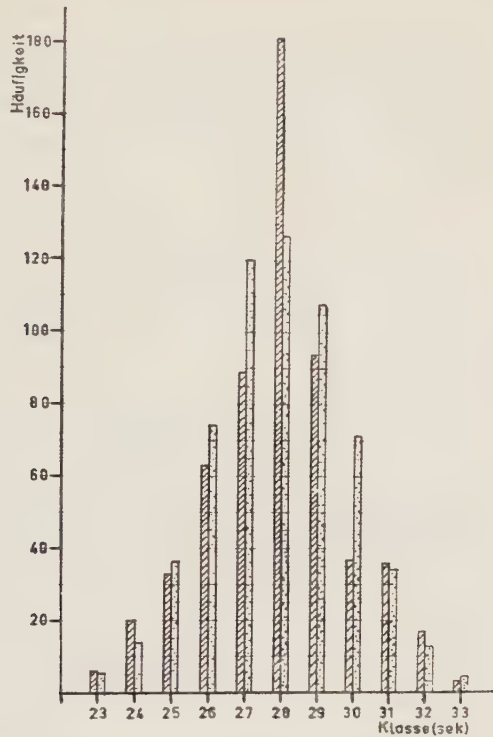


Abb. 2. Die gestrichelten Säulen stellen die empirische, die weißen Säulen die theoretische Häufigkeit dar.

Die Reizschwelle für ST, dieser zusammengefaßten Meßreihe von 11 verschiedenen Vpn, beträgt $0,8686 \text{ cal/cm}^2$ mit einer mittleren Abweichung von $\pm 0,0607 \text{ cal/cm}^2$. Über den Schwellenwert wie auch über seine mittlere Abweichung kann das Gleiche gesagt werden, wie es schon bei SO näher beschrieben wurde. Auch über die Häufigkeitsverteilung und den Exzeß läßt sich für ST Gleiches aussagen wie für SO. Auffällig wiederum ist die absolut wie auch relativ kleinere mittlere Abweichung bei ST im Gegensatz zu SO. Dies wurde schon bei der Ermittlung der Reizschwellen der einzelnen Vpn festgestellt.

Zusammenfassend läßt sich über die individuelle Streuung sagen, daß die Schwellenwerte für SO und ST der zusammengefaßten Meßreihe aus den Reizschwellen von 11 verschiedenen Vpn sich nur unwesentlich von den Werten unterscheiden, die für die einzelne Vp und ihren Durchschnitt gefunden wurden. Der Verteilung der empirischen Häufigkeit der Schwellenwerte kann eine Binomial-Verteilung zugrunde liegen, wie dies die Berechnung von χ^2 ergibt, und dies auch bei den Verteilungen der einzelnen Vpn der Fall war. Eine Exzessivität läßt sich nicht nachweisen. Unterschiedlich zur persönlichen Streuung sind nur die jeweiligen mittleren Abweichungen. Sie sind in der zusammengefaßten Meßreihe größer als die mittleren Abweichungen der einzelnen Vpn. Damit liegen auch die Variationskoeffizienten für SO und ST hier höher. Dies mag sich daraus erklären, daß diese mittleren Abweichungen sowohl durch persönliche

Streuung wie auch durch diejenige der verschiedenen Vpn (individuelle Streuung) voneinander beeinflußt werden.

Es muß nun die Frage nach der Sicherheit dieser Ergebnisse geprüft werden, die zugleich auch die Frage nach der Zuverlässigkeit der angewandten Methode beantwortet.

IV. Sicherheit der Meßmethode

Einen gewissen Überblick liefert der Vergleich der empirischen Häufigkeitsverteilung mit der durch das *Gaußsche* Integral errechneten Normalverteilung, wie es in Abb. 2 für die Meßreihe von 1051 Einzelmessungen dargestellt ist.

Es soll hier noch kurz eingefügt werden, wie sich eine besondere Auswahl von Vpn in einer Häufigkeitsverteilung auswirken kann. — An der Beurteilung der Meßmethode ändert sich hierdurch nichts. — Von den bisher verwandten 11 Vpn wurden 4 ausgesondert, da bei ihnen die Schwellenangaben während der Versuche unterschiedlicher waren als bei den übrigen. Wie aus Abb. 3 ersichtlich, kann hier ($n = 600$) im Gegensatz zu den bisherigen Häufigkeitsverteilungen der Schwellenwerte keine Binomialverteilung zugrunde gelegt werden, wie dies auch die Berechnung von χ^2 ergibt, sondern es läßt sich hier ein positiver Exzeß nachweisen. Die Hochgipfeligkeit liegt im Bereich der Klasse, in die der errechnete Durchschnittswert fällt. Schwellenwerte und mittlere Abweichungen unterscheiden sich nur wenig von den bisher angegebenen Werten.

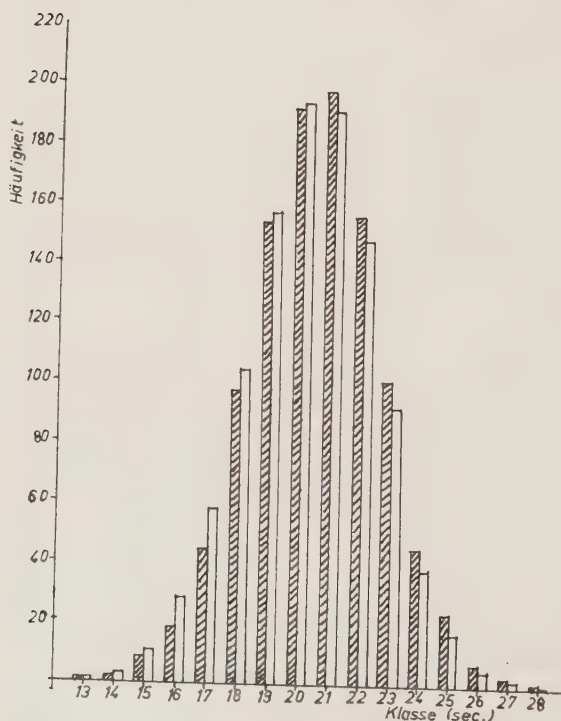


Abb. 3. Häufigkeitsverteilungen ($n = 600$). Die gestrichelten Säulen bedeuten die empirischen, die gepunkteten Säulen die errechneten Häufigkeiten.

Die nächste Frage gilt dem Vertrauensintervall der als arithmetisches Mittel errechneten Reizschwelle. Unter dem Vertrauensintervall ist der Bereich zu verstehen, in den bei vorgegebener Wahrscheinlichkeit bei einer großen Meßreihe der Durchschnittswert fällt. Wenn das Mittel einer Meßreihe geschätzt wird, so ist das Vertrauensintervall, dem eine statistische Sicherheit von 95 % entspricht, gegeben durch folgende Formel (siehe *E. Weber*):

$$\bar{x} - 1,96 \frac{s}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{x} + 1,96 \frac{s}{\sqrt{n}}$$

oder bei 99 %iger Sicherheit:

$$\bar{x} - 2,58 \frac{s}{\sqrt{n}} > \mu < \bar{x} + 2,58 \frac{s}{\sqrt{n}}$$

\bar{x} bedeutet hierin die errechnete Reizschwelle, s ist ihre mittlere Abweichung und n bedeutet den Umfang der Meßreihe, aus der \bar{x} ermittelt worden ist. μ ist dann der Schwellenwertsbereich. Je größer die Sicherheit gewählt wird, umso größer wird das Vertrauensintervall. Umgekehrt kann gesagt werden, die Methode ist umso zuverlässiger, je kleiner das errechnete Intervall ist.

Für SO liegt bei 95 %iger Sicherheit die Reizschwelle bei den hier ausgeführten 1051 Einzelmessungen zwischen 0,6372 und 0,6446 cal/cm², für eine Sicherheit von 99 % liegt der Schwellenwert zwischen 0,6360 und 0,6458 cal/cm². Das Vertrauensintervall beträgt also bei 95 %iger Sicherheit $\pm 0,0037$ cal/cm², d. s. $\pm 0,59$ % des Schwellenwertes bzw. bei 99 %iger Sicherheit $\pm 0,0049$ cal/cm² oder $\pm 0,76$ %. Die größeren Vertrauensintervalle der oberen Werte der Tabelle 2 erklären sich durch die wesentlich geringere Zahl der Meßergebnisse, die darin ausgewertet sind.

Für ST liegt der Schwellenwert bei 95 %iger Sicherheit zwischen 0,8649 und 0,8723 cal/cm², bei 99 %iger Sicherheit zwischen 0,8638 und 0,8734 cal/cm². Das Vertrauensintervall ist $\pm 0,0037$ cal/cm² oder $\pm 0,43$ % bzw. bei 99 %iger Sicherheit $\pm 0,0048$ cal/cm² oder $\pm 0,56$ % der jeweiligen Reizschwelle.

Es liegen hier also nur Schwankungen im Bereich von 5/1000 cal/cm² oder rund um ± 1 % des Schwellenwertes vor. Diese außerordentliche Einengung ist bedingt durch den Umfang der Meßreihe ($n = 1051$). Wird der Umfang verringert, so vergrößert sich das Vertrauensintervall, d. h. die Genauigkeit der bestimmten Reizschwelle verringert sich.

Aus dieser Tatsache ergibt sich nun in diesem Zusammenhang als letzte Fragestellung: Wieviel Messungen müssen durchgeführt werden, damit ihr arithmetisches Mittel bei einem vorgegebenen Sicherheitsgrad innerhalb festgelegter Grenzen liegt?

Die Formel für die Berechnung der Anzahl der Messungen unter den in der Frage genannten Bedingungen ist wiederum *E. Weber* entnommen und lautet:

$$n = \frac{s^2 \cdot t^2}{(t \cdot s_{\bar{x}})^2}$$

Hierin bedeutet s die mittlere Abweichung, t beträgt bei 95 %iger Sicherheit 1,96 und bei 99 %iger Sicherheit 2,58, d. h. t bedingt den vorgegebenen Sicherheitsgrad. $t \cdot s_{\bar{x}}$ ist das Vertrauensintervall und würde im vorliegenden Fall z. B. für SO bei 1051 Versuchen und bei 99 %iger Sicherheit $\pm 0,0048$ betragen. Dieser Wert kann aber nach der Zweckmäßigkeit frei gewählt werden, denn durch dieses Produkt werden die Grenzen des Geltungsbereiches, wie in der obigen Frage ausgeführt wurde, festgelegt. Es würde eine Überforderung der Methode bedeuten, wenn im vorliegenden Falle eine Meßgenauigkeit von $5/1000 \text{ cal/cm}^2$ verlangt würde. Diese Größenordnung läge außerhalb des Bereichs der Eichgenauigkeit. Außerdem sind die Unterschiede der Schwellenwerte, die von Bedeutung für die zu lösenden Fragen sind, größer als der erwähnte Wert von 5 mcal/cm^2 . Es soll hier bei allen Versuchen eine Genauigkeit von 10 mcal/cm^2 verlangt werden.

Für die vorliegende Reihe müssen nun zur Ermittlung des Schwellenwertes von SO bei einer Sicherheit von 95 % mindestens 150 Meßwerte benutzt werden, bei einer Sicherheit von 99 % sind 206 Messungen auszuführen. Für ST sind bei 95 %iger Sicherheit 140, bei 99 %iger Sicherheit 240 Reizungen auszuwerten, damit eine Genauigkeit von 10 mcal/cm^2 erhalten wird. Die Anzahl der Versuche, die für SO durchgeführt werden sollen, ist etwas größer, da der absolute Wert der mittleren Abweichung höher liegt als bei ST. Dies wird auch mit der Beobachtung in Einklang gebracht, daß alle Vpn die Bestimmung der Reizschwelle von SO für schwieriger hielten als die derjenigen von ST.

Aus diesen Werten wird nun auch ersichtlich, warum die Vertrauensintervalle so eng begrenzt werden konnten. Es wird ja in der vorliegenden Meßreihe ($n = 1051$) ein Vielfaches der Reizungen ausgewertet, die nötig sind, um die oben genannte Genauigkeit zu erhalten.

Zusammenfassend läßt sich über die Brauchbarkeit der Methodik folgendes aussagen:

1. Der empirischen Verteilung der Häufigkeiten der gemessenen Schwellenwerte liegt eine Binomialverteilung zugrunde.
2. Das Vertrauensintervall ist bei Reihen von 200—300 Messungen so klein, daß die Schwellenwerte bei 99 %iger Sicherheit auf $0,01 \text{ cal/cm}^2$ Genauigkeit zu ermitteln sind. Die durchschnittlichen absoluten Schwellenwerte, die um mehr als $0,01 \text{ cal/cm}^2$ abweichen, können nicht mehr als zufällig betrachtet werden.

Herrn Prof. Dr. Dr. K. Freudenberg möchte ich für seine wertvollen Ratschläge bei der statistischen Auswertung des vorliegenden Materials an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Zusammenfassung

1. Zur Erfassung der Variabilität der Reizschwellen bei der einzelnen Vp und den verschiedenen Vpn untereinander werden die unter gleichen Bedingungen gemessenen Schwellenwerte statistisch ausgewertet. Dabei wird gleichzeitig die Brauchbarkeit der Methode geprüft.

2. Die Häufigkeitsverteilung der Schwellenwerte kann als eine *Gaußsche* Normalverteilung angesehen werden.
3. Die Schwellenwerte aller Vpn liegen in der gleichen Größenordnung. Man kann so mit einer physiologisch einheitlichen Reizschwelle für den untersuchten Personenkreis rechnen.
4. Die persönliche Streuung — d. h. die mittlere Abweichung der Schwellenwerte — liegt innerhalb der für biologische Messungen üblicher Größenordnung.
5. Die mittleren Abweichungen sind bei ST kleiner als bei SO, d. h. die Reizschwelle des Tiefenschmerzes ist leichter zu bestimmen.
6. Die individuelle Streuung zwischen den verschiedenen Vpn ist nur wenig größer als die der persönlichen Variabilität.
7. Die statistische Prüfung der Brauchbarkeit der Methode erbrachte bei Meßreihen von 200—300 Schwellenwertsbestimmungen bei einer Sicherheit von 99 % eine Genauigkeit der durchschnittlichen Schwellenwerte von 0,01 cal/cm².

Summary

The results of pain threshold measurements are treated statistically and the following conclusions are drawn: 1. In regard to all persons examined in this investigation it can be relied upon a physiologically uniform threshold. 2. The standard deviation of the threshold values is smaller for deep pain than for surface pain. 3. The precision of the measuring method at the significance level of 1 per cent is 0,01 cal./cm² for the mean of 200—300 threshold measurements.

Résumé

Les mesures de seuil sont classées statistiquement. On obtient le résultat suivant: 1. On peut compter sur un seuil de sensation physiologique uniforme chez tous les sujets d'expérience. 2. Les déviations moyennes sont plus petites en cas de douleur profonde qu'en cas de douleur superficielle. 3. L'exactitude de la méthode de mesure est pour les valeurs moyennes de 200 à 300 déterminations de seuil de 0,01 cal/cm², ceci avec une sécurité de 99 %.

Schrifttum

1. *Freudenberg, K.*, Zschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre **31** (1953): 463 —
2. *Gregg, E. C.*, J. Appl. Physiol. **4** (1951): 351 —
3. *Hardy, J. D.*, *H. G. Wolff*, and *H. Goodell*, J. Clin. Invest. **19** (1940): 649 —
4. *Treff, W. M.*, Zschr. Biol. **109** (1957): 360 —
5. *Weber, E.*, Grundriß d. biol. Statistik, Jena 1956.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. W. M. Treff, Neustadt-Schwarzwald, Institut für Hirnforschung und allgemeine Biologie.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

Spontan- und Belichtungsaktivität in Einzelfasern des N. opticus der Katze

I. Der Einfluß kurzdauernder retinaler Ischämie

Von H. Bornschein

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 22. November 1957

Durch Mikroelektrodenableitungen von der Retina wurde festgestellt, daß die retinalen Riesenganglienzellen der Katze nicht nur auf Belichtungsänderungen mit Impulsentladungen reagieren, sondern auch bei kompletter Dunkelheit dauernd spontan entladen (Granit⁹, Kuffler¹²). Die Spontanaktivität der retinalen Neurone konnte auch in Einzelfasern des intrakraniellen N. opticus nachgewiesen werden, wobei die physiologische Natur der Erscheinung aus der Tatsache erhellt, daß die Spontanentladungen während einer durch intraokulare Drucksteigerung erzeugten retinalen Ischämie reversibel auslöschen (Bornschein⁶).

In der folgenden Untersuchung wurde der Einfluß dieser intraretinalen Blockade auf die Aktivität von Einzelfasern in quantitativer Beziehung studiert. Dies schien aus mehreren Gründen von Interesse. Die bisher übliche retinale Ableitung der Aktivität einzelner Opticusneurone erlaubt wegen der hierzu notwendigen Eröffnung des Auges nur das Studium der generalisierten Anoxie (Stickstoffatmung), während bei intrakranieller Ableitung auch die ischämische Anoxie (Druckamaurose) untersucht werden kann. Die perakute totale Ischämie der Retina im Sinne eines definierten lokalisierten Einflusses ermöglicht aber nicht nur eine Feststellung der spezifischen Lähmungs- und Erholungszeiten, sondern darüber hinaus auch einen Vergleich mit den beim Menschen untersuchbaren subjektiven Erscheinungen der experimentellen Druckamaurose. Vor allem aber galt es im vorliegenden Fall zu untersuchen, ob durch perakute retinale Stoffwechselstörung Spontan- und Belichtungsaktivität des N. opticus in absolut gleichartiger Weise beeinflußt werden und in welcher Beziehung ihr Verhalten zu demjenigen des Elektroretinogramms (ERG) steht. Da nach Möglichkeit versucht werden sollte, Aufschlüsse über den Ursprung der Spontanaktivität zu erhalten, wurde schließlich in einer weiteren Versuchsreihe unter analogen Bedingungen der Einfluß von akuter Jodazetatvergiftung auf die erwähnten bioelektrischen Erscheinungen vergleichend geprüft.

Methodik

Die Versuche wurden bei 12 Katzen (2,0—3,2 kg) durchgeführt. Als Präparation wurde ausschließlich das „hängende Gehirn“ nach Schubert²⁴ verwendet. Bei dieser Präparation ist eine etwa 2 mm lange Strecke des intrakraniellen N. opticus knapp vor dem Chiasma unter Sichtkontrolle frei zugänglich, wobei die normale Blutversorgung des intakt belassenen Sehnerven erhalten bleibt. Es wurde in allen Fällen der rechte N. opticus untersucht und das linke Auge enukleiert, um die Aktivität des linken N. opticus auszuschalten und Fehlableitungen zu vermeiden. Zur Ableitung der Impulse dienten Metallmikroelektroden von 3—7 μ Durchmesser, die durch Einschmelzen von elektrolytisch zugespitztem Silberdraht⁷ in Mikrokapillaren²⁸ hergestellt wurden. Der Einstich der Mikroelektrode in den N. opticus erfolgte mit Hilfe eines Zeiss'schen Mikromanipulators.

In die Vorderkammer des rechten Auges wurde unter zweimaliger Durchstechung der Cornea eine Leber'sche Kanüle (Kanüle mit seitlicher Öffnung) aus V2A-Stahl eingeführt, die in Verbindung mit einer angeschlossenen Druckeinrichtung (Mariotte'sche Flasche mit Heparin-Ringer-Lösung, Hg-Manometer) eine meßbare Variation des intraokularen Druckes erlaubte. Zur Erzielung einer totalen Ischämie des Auges wurde der intraokulare Druck auf 200 mm Hg erhöht. Dabei wurde der benötigte Druck während vorübergehender Unterbrechung der Kommunikation zur Vorderkammer zunächst im Außensystem vorgegeben und hierauf durch Öffnen eines Hahnes die Verbindung zur Vorderkammer wieder hergestellt. Wie manometrische Kontrollen zeigten, war die dadurch bedingte Druckänderung im Auge schon nach 0,5—1 sec abgeschlossen. Die zur Druckeinstellung verwendete Leber'sche Kanüle diente gleichzeitig als Cornealelektrode zur Ableitung des Elektoretinogramms. Die Pupille wurde mittels Atropin maximal weit gehalten.

Verstärkung und Nachweis der vom rechten N. opticus abgeleiteten Spikes erfolgten mittels RC-gekoppeltem Vorverstärker (Grass P-4 mit Kathodenfolger-Eingangsstufe) und Kathodenstrahloszillograph (Philips GM 3156), wobei durch ein Zwischenglied die Zeitkonstante auf 1 msec herabgesetzt wurde. Das vom rechten Auge abgeleitete ERG wurde mit einer Gleichstromverstärkeranlage nach Tönnies verstärkt (teils in Gleichstromkopplung, teils in RC-Kopplung mit Zeitkonstante 3 sec), deren Ausgang direkt an die Ablenkplatten eines zweiten KSO (Philips GM 3156) angeschlossen war. Die Schirmbilder beider KSO wurden optisch vereinigt und mittels eines Photokymographion mit Tessar-Optik auf Bromsilberpapier registriert (Filmgeschwindigkeit 100 mm/sec).

Das zur Erzeugung der Lichtreize benützte Gerät bestand im wesentlichen aus einer 30 cm vor dem untersuchten Auge befindlichen Opalglasscheibe von 3 cm Durchmesser, die von einer dahinter befindlichen batteriebetriebenen Glühlampe (12 V, 6 A) beleuchtet wurde und vor der sich ein Photoverschluß befand. Die Leuchtdichte des Reizfeldes konnte durch Zwischenschaltung von Neutralfiltern meßbar abgestuft werden (maximale Leuchtdichte: 80 000 asb). Die Dauer der Lichtreize betrug im allgemeinen 1 sec, um on- und off-Effekte sicher trennen zu können. Die Lichtreize wurden mittels Photoelement, Oszillograph und optischem System synchron mit Opticusaktivität und ERG registriert.

Die gesamte Versuchsanordnung war in einem elektrisch abgeschirmten und lichtdicht abgedunkelten Raum untergebracht.

Für die vorliegende Untersuchung wurden 935 Aufnahmen ausgewertet.

Ergebnisse

Während massierte Entladungen von niedriger Amplitude sofort nach Einstich der Mikroelektrode in den N. opticus nachweisbar waren, mußten isolierte hohe Impulse durch vorsichtiges Verschieben der Elektrode auf-

gesucht werden. Bei unverändert liegender Elektrode konnte auf diese Weise die Aktivität einzelner Elemente stundenlang verfolgt werden, wobei lediglich die Amplitude der Impulse mitunter allmählichen Änderungen unterlag. Wie bereits *Thomson*²⁶ in seinen mit ähnlicher Mikro-technik durchgeführten Untersuchungen festgestellt hatte, besitzen die vom N. opticus abgeleiteten Impulse im Gegensatz zur Negativität der retinalen Spikes vorwiegend positiven Charakter. Ihre Amplitude war offensichtlich von den Dimensionen der jeweils verwendeten Mikroelektrode abhängig und erreichte in einzelnen Versuchen bis zu 0,4 mV.

Sämtliche untersuchten Elemente mit Spontanaktivität zeigten Belichtungsreaktionen und umgekehrt. Die Belichtungsreaktionen verschiedener Elemente differierten sehr stark, wobei analog den Verhältnissen bei Ableitung von retinalen Ganglienzellen bestimmte Typen unterschieden werden konnten. Auf eine genauere Analyse der verschiedenen Typen wurde verzichtet, da die entscheidend wichtige räumliche Beziehung zwischen belichteter Netzhautfläche und rezeptorischem Feld der untersuchten Einheit unter den vorliegenden Versuchsbedingungen nicht feststellbar war. In Abb. 1 ist der am häufigsten beobachtete Reaktionstyp in Abhängigkeit von der Reizintensität dargestellt. Der on-Effekt ist charakterisiert durch eine initiale hochfrequente Entladung, die nach einer Pause von einer zweiten Entladung gefolgt ist. Frequenz und Latenz der zweiten Entladung ändern sich mit der Reizintensität sehr stark. Andere Elemente zeigten nur eine einfache on-Entladung von sehr verschiedener Latenz. Während in den später zu besprechenden Ischämieversuchen zwecks Vermeidung nachhaltiger Adaptationsstörungen nur Lichtreize von 1 sec Dauer Anwendung fanden, wurde bei 8 Elementen die Reaktion auf Lichtreize von längerer Dauer orientierend untersucht. Dabei ergab sich bei 5 Elementen, daß die anfänglich gesteigerte Entladungsfrequenz während andauernder Belichtung rasch auf den Wert der Spontanaktivität zurück-

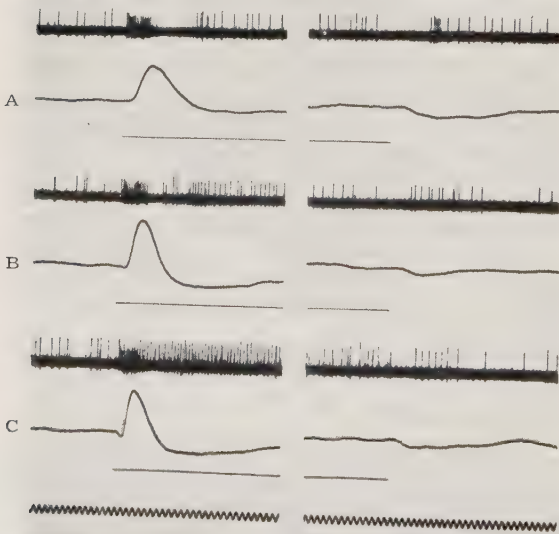


Abb. 1. Belichtungsreaktionen (on- und off-Effekte) im N. opticus und im ERG bei drei verschiedenen Reizintensitäten. A: 1.250 abs, B: 10.000 abs, C: 80.000 abs. Reizdauer: 1 sec. Lichtreiz durch horizontalen Strich markiert. Zeitmarkierung: 50 Hz.

ging. Bei zwei Elementen folgte der initialen Entladung eine komplette Hemmung, die bis zum Ende des Lichtreizes (30 sec) andauerte, wo nach einer kurzen off-Entladung die Spontanfrequenz in ursprünglicher Größe wieder erschien. Bei einem Element trat zwar als Dauereffekt der Belichtung zunächst ebenfalls Hemmung auf, die aber nach 15 sec allmählich wich, so daß nach 30 sec wieder die Spontanfrequenz erreicht war. Weiters ist noch hervorzuheben, daß bei allen Elementen, die auf Belichtung primär mit Aktivierung reagierten, der primäre Effekt der Verdunklung eine Hemmung war und umgekehrt.

Zunächst soll der Einfluß einer perakuten retinalen Ischämie auf die Spontanaktivität beschrieben werden, die praktisch kontinuierlich kontrolliert werden konnte, während die Belichtungsreaktion nur in bestimmten Intervallen geprüft wurde. Die durch intraokulare Drucksteigerung verursachte retinale Ischämie setzte insofern schlagartig ein, als der Druckausgleich zwischen Außensystem und Vorderkammer innerhalb von 1 sec vollendet war und der angewandte Druck (200 mm Hg) weit über dem systolischen Druck der intraokularen Gefäße lag. Während des Druckanstieges selbst traten keine merkbaren Änderungen der Spontanentladungen auf. Die Spontanaktivität wurde während der Ischämie durch Aufnahmen in 5-sec-Abständen verfolgt und hierbei ein grundsätzliches Verhalten festgestellt, das an Hand eines typischen Beispiels in Abb. 2 dargestellt ist. Es handelt sich dabei um ein nur mäßig gut isoliertes Element, so daß auch die Aktivität anderer Einheiten vergleichsweise beurteilt werden kann, die sich in den Aufnahmen als Spikes kleinerer Amplitude manifestiert.

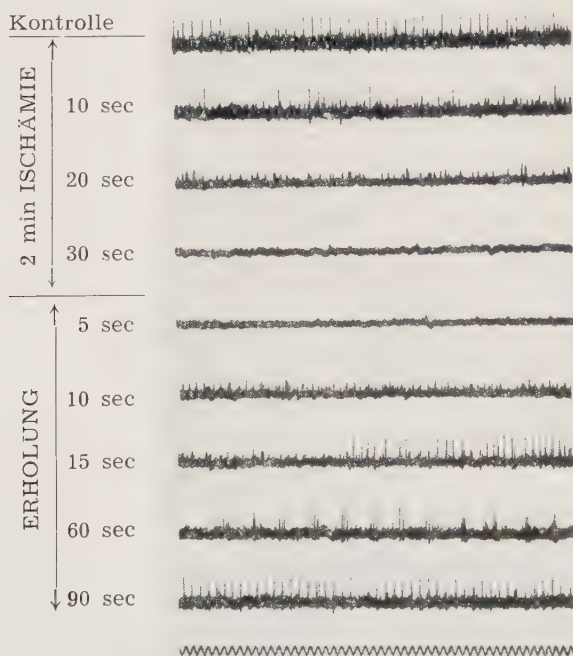


Abb. 2. Verhalten der Spontanaktivität im N. opticus während und nach einer retinalen Ischämie von 2 min Dauer. Zeitmarkierung: 50 Hz.

Während der retinalen Ischämie kommt es zu einer allmählichen Frequenzminderung und schließlich zum Erlöschen der Spontanaktivität. Dabei erfolgt das Verschwinden der großen und kleinen Spikes zu verschiedenen Zeitpunkten, was für eine unterschiedliche Resistenz der Einheiten spricht. Wurde nach einer 2 min dauernden Ischämie die retinale Durchblutung durch intraokulare Drucksenkung wieder freigegeben, so kehrte die Spontanaktivität zurück, wobei die großen und kleinen Spikes in der umgekehrten Reihenfolge ihres Verschwindens nachweisbar wurden. Mit dem Wiedererscheinen der Spikes war im allgemeinen keine sofortige Normalisierung der Spontanaktivität verbunden, sondern es kam zu vorübergehenden Anomalien, von denen insbesondere das Auftreten von Gruppenentladungen erwähnt sei. Das Verhalten der Spontanfrequenz während bzw. nach retinaler Ischämie ist in Abb. 3 an Hand von drei charakteristischen Beispielen dargestellt, die vor allem die großen Unterschiede in der Erholungsphase zeigen. Die Erholung manifestierte sich bei manchen Elementen in einer allmählich fortschreitenden Zunahme der Spontanaktivität, bis schließlich die ursprünglichen Frequenzwerte erreicht wurden. Dieser langsamen Zunahme waren mitunter phasische Frequenzänderungen überlagert, wobei wechselweise Auslöschung bzw. Frequenzwerte von der doppelten bis dreifachen Größe des Kontrollwertes auftraten. Häufig setzte jedoch die Spontanaktivität nicht allmählich, sondern schlagartig mit hoher Entladungsfrequenz ein (vergl. Abb. 2), ebenfalls gefolgt von periodischen Frequenzänderungen. Der mehrphasische Ablauf und die Langsamkeit der Veränderungen erschwerten die Fest-

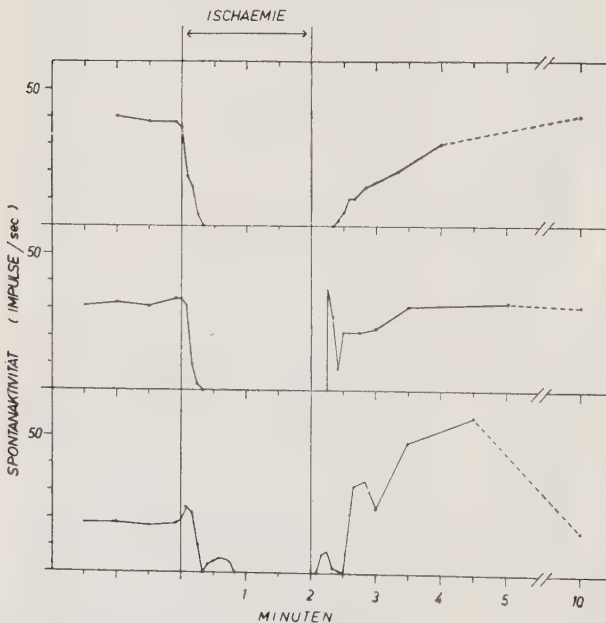


Abb. 3. Einfluß von retinaler Ischämie und Erholung auf die Frequenz der Spontanentladungen (Impulse pro Sekunde) im N. opticus. Drei verschiedene Faserelemente (mittlere und untere Kurve vom gleichen Versuchstier).

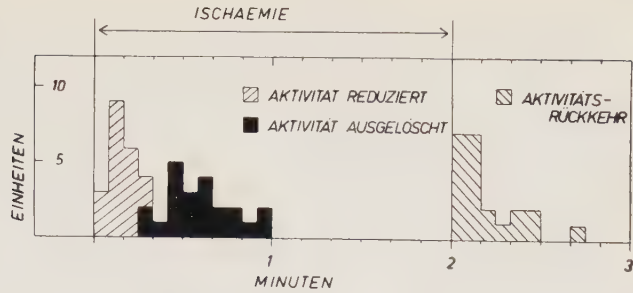


Abb. 4. Häufigkeitsverteilungen der freien Intervalle, Lähmungs- und Erholungszeiten von 22 Faserelementen im N. opticus (12 Versuchstiere).

stellung des genauen Zeitpunktes einer vollständigen Normalisierung der Spontanaktivität. Ganz allgemein kann aber festgestellt werden, daß der ursprüngliche Zustand erst nach einigen Minuten erreicht wurde. Es wurde daher auf eine genaue Bestimmung der eigentlichen Erholungszeit verzichtet und statt dessen als Erholungslatenz die Zeit von der Beendigung der Ischämie bis zum Wiederauftreten der Spontanaktivität gemessen. Die bei 22 Elementen auf diese Weise bestimmten Erholungslatenzen sind in Abb. 4 zusammen mit den Lähmungszeiten dieser Elemente dargestellt. Das Diagramm zeigt die relativ große Varianz der Lähmungs- und Erholungszeiten verschiedener Elemente unter gleichen Versuchsbedingungen. Eine eben merkbare Frequenzänderung war bereits 5 bis 20 sec nach Ischämiebeginn nachweisbar, während die für eine komplette Auslöschung der Spontanaktivität notwendige Ischämiedauer bei den verschiedenen Elementen zwischen 15 und 60 sec lag. Die Erholungslatenzen (gemessen nach einer totalen Ischämie von 2 min Dauer) variierten zwischen 5 und 45 sec, wobei die kleineren Werte überwogen.

Wie schon erwähnt, bestand die erste Veränderung bei Ischämie im allgemeinen aus einer Reduktion der Spontanfrequenz. Vereinzelt ging dieser Erscheinung eine kurzdauernde geringe Steigerung der Spontanfrequenz voraus (vergl. Abb. 3, untere Kurve). Sehr deutlich ausgeprägt war diese Frequenzsteigerung nur bei zwei Elementen, bei welchen es während der Blockade zu einer fortschreitenden Zunahme der Spontanfrequenz kam ($10 \rightarrow 74/\text{sec}$ bzw. $35 \rightarrow 80/\text{sec}$), wobei die Frequenzgipfel in den beiden Fällen nach 30 bzw. 5 sec erreicht und von einem plötzlichen kompletten Zusammenbruch der Spontanaktivität gefolgt waren. Da in beiden Fällen keine Wiederkehr der Aktivität nach Beendigung der Ischämie festgestellt werden konnte, wurde die Erscheinung im Sinne von injury potentials interpretiert und die Ergebnisse nicht in die Gesamtauswertung (Abb. 4) aufgenommen.

Bei der Untersuchung der Ischämiewirkung auf die Belichtungsreaktion im N. opticus und auf das ERG wurden die Lichtreize in Intervallen von 30–50 sec appliziert, um Adaptationsstörungen zu vermeiden. Durch Registrierung der Aktivität unmittelbar vor Beginn des Lichtreizes war

es möglich, auch die Spontanaktivität im N. opticus vergleichend zu kontrollieren. Die folgende Darstellung beschränkt sich auf die on-Effekte, da die off-Effekte ein zwar prinzipiell ähnliches, aber weniger deutlich ausgeprägtes Verhalten zeigten. In Abb. 5 ist ein charakteristisches Beispiel aus dieser Versuchsreihe dargestellt. 40 sec nach Ischämiebeginn sind Spontan- und Belichtungsaktivität im N. opticus erloschen, während die Amplitude der positiven b-Welle des ERG noch mehr als ein Drittel der ursprünglichen Größe aufweist. 90 sec nach Ischämiebeginn ist die b-Welle im ERG verschwunden, so daß letzteres nur mehr aus einer negativen Schwankung besteht. 40 sec nach Freigabe der retinalen Durchblutung ist das ERG noch unverändert negativ, während Spontan- und Belichtungsaktivität im N. opticus bereits wiedergekehrt sind. Die weitere Erholung ist durch eine allmähliche Normalisierung aller Aktivitäten gekennzeichnet. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von 10 derartigen Versuchen bietet das Diagramm in Abb. 6. Der durch die Ischämie bedingten Veränderungen im ERG waren von auffällender Gleichförmigkeit, wobei die b-Welle 40 sec nach Ischämiebeginn eine Amplitude von 35—55 % des ursprünglichen Wertes besaß und nach 90 sec in allen Fällen ausgelöscht erschien. Demgegenüber bestand in der Erholungsphase ein stark unterschiedliches Verhalten des ERG, insoferne als nach 40 sec die b-Welle in 4 Fällen fehlte und in den übrigen 6 Fällen Amplitudenwerte zwischen 18 und 53 % aufwies. Die zu den erwähnten drei Zeitpunkten geprüfte Reaktion der 10 Fasereinheiten auf Belichtung

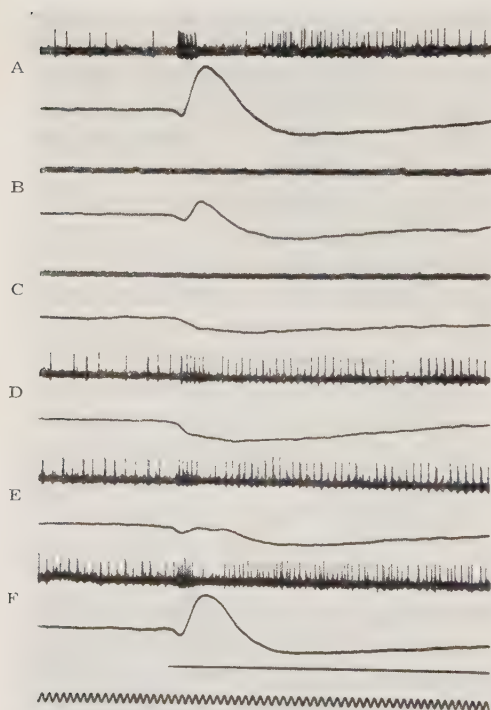


Abb. 5. Einfluß von retinaler Ischämie (2 min Dauer) auf die Belichtungsreaktion im N. opticus und auf das ERG (Reizintensität: 80.000 asb). A: Kontrolle vor der Ischämie; B: 40 sec, C: 90 sec nach Beginn der Ischämie; D: 40 sec, E: 90 sec, F: 150 sec nach Ende der Ischämie. Zeitmarkierung: 50 Hz. Lichtreiz in F markiert (horizontaler Strich).

ist in dem Diagramm durch die Darstellung in den drei Kreisen wiedergegeben, welche bildlich gesprochen als Querschnitte durch den N. opticus mit seinen Leitungsbahnen aufgefaßt werden können. Nach 40 sec Ischämie war die Belichtungsreaktion nur mehr bei 4 von 10 Fasereinheiten erhalten, nach 90 sec hingegen in allen 10 Elementen ausgelöscht. 40 sec nach Ischämieende war die Aktivität in allen 10 Elementen bereits wiedergekehrt. Der Vergleich von Belichtungsreaktion im N. opticus und b-Welle im ERG ergab also insofern eine ausgesprochene Diskrepanz, als die Aktivität im N. opticus während Ischämie rascher schwand, bei der Erholung aber rascher wiederkehrte als die b-Welle des ERG. Die negative Komponente des ERG (a-Welle bzw. der b-Welle folgende Negativität) zeigte während und nach der Ischämie nur geringe Änderungen ihrer Amplitude.

Die letztgenannte Versuchsreihe ergab ferner, daß bei fehlender Belichtungsreaktion auch die Spontanaktivität ausgelöscht bzw. bei vorhandener Belichtungsreaktion nachweisbar war. Die Zahl der nach 40 sec Ischämie noch lichtaktivierbaren Einheiten (4 von 10) stimmt überdies recht gut mit den in Abb. 4 dargestellten Lähmungszeiten für die Spontanaktivität überein, wonach nur etwa ein Drittel der Elemente einer Ischämie von 40 sec Dauer widerstand. Es war daher der Schluß zu ziehen, daß die Auslöschung von Spontan- und Belichtungsaktivität während der Ischämie in zeitlicher Hinsicht weitgehend parallel erfolgt. In einer orientierenden Versuchsreihe wurde unter fortlaufender Beobachtung das Verschwinden der Spontanaktivität bei Ischämie abgewartet und unmittelbar darauf unter Einschaltung der Registrierung ein Lichtreiz gesetzt. Es zeigte sich dabei, daß wenige Sekunden nach dem Auslöschen der Spontanaktivität mitunter noch eine Belichtungsreaktion ausgelöst werden konnte. Abb. 7 liefert ein derartiges Beispiel einer Belichtungsreaktion bei fehlen-

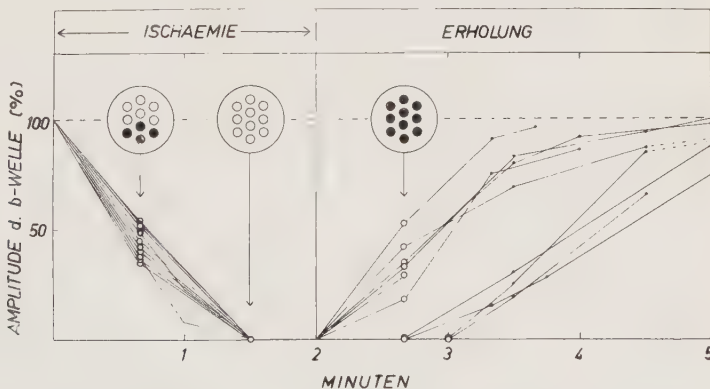


Abb. 6. Verhalten von ERG (b-Wellen-Amplitude) und Belichtungsreaktion im N. opticus während und nach retinaler Ischämie (Dauer 2 min). 10 verschiedene Faserelemente (8 Versuchstiere). In den drei Kreisen ist dargestellt, bei wie vielen Elementen im betreffenden Zeitpunkt (40 sec, 90 sec nach Ischämiebeginn bzw. 40 sec nach Ischämieende) eine Belichtungsreaktion ausgelöst werden konnte (● Element reagiert, O Element reagiert nicht).



Abb. 7. Isolierte on-Entladung bei fehlender Spontanaktivität (60 sec nach Ischämiebeginn). Dauer des Lichtreizes (horizontale Reizmarke): 1 sec, Intensität: 80.000 asb.

der Spontanaktivität, wobei es sich übrigens um das resistanteste aller untersuchten Elemente handelt. Nach mehr als 60 sec Ischämiedauer war in keinem Fall eine Spontan- oder Belichtungsreaktion nachweisbar.

Diskussion

Die klassische Technik der Mikroelektrodenableitung von der Retina (*Granit*⁹) wurde ursprünglich entwickelt, um die Aktivität einzelner Opticusfasern zu registrieren. Nach den Untersuchungen von *Rushton*²² handelt es sich aber bei den auf diese Weise abgeleiteten Impulsen nicht um die Potentiale von Axonen, sondern um solche von Ganglienzellen, vorzugsweise der Riesenformen. Nun scheint es zunächst unwesentlich, ob die Aktivität eines Neurons an der Ganglienzelle oder an ihrem Axon beobachtet wird. Zudem ist die Registrierung der Einzelfaseraktivität vom intrakraniellen Abschnitt des N. opticus technisch schwieriger als die retinale Ganglienzellableitung. Die intrakranielle bietet aber gegenüber der retinalen Ableitung den Vorteil, daß das Auge und insbesondere die Retina vollkommen intakt belassen werden kann, was bei bestimmten Fragestellungen durchaus wünschenswert erscheint. So konnte *Thomson*²⁶, dem erstmalig die intrakranielle Ableitung der Opticusimpulse beim Säuger gelang, die Ausdehnung der rezeptorischen Felder des Kaninchens unter Erhaltung der natürlichen Dioptrik des Auges messen. Dies kann freilich auch bei retinaler Ableitung erreicht werden, wenn die Mikroelektrode nicht, wie üblich, nach Abtragung der vorderen Bulbushälfte, sondern mittels einer durch die Sklera eingeführten Hohnadel an die Retina gebracht wird (*Talbot und Kuffler*²⁵; *Kuffler*^{11, 12}). Bei Untersuchungen über Druckamaurose hingegen hat sich die intrakranielle Mikroelektrodenableitung als Methode der Wahl erwiesen. *Bornschein*⁶ konnte die physiologische Natur der Spontanaktivität von Opticusneuronen auf Grund der Tatsache außer Zweifel stellen, daß die nahe dem Chiasma abgeleitete Daueraktivität durch kurzdauernde retinale Ischämie reversibel unterdrückt wird. Die Belichtungsaktivität des N. opticus war in früheren Ischämieversuchen (*Noell*¹⁴) nur mit der von *Bartley* und *Bishop*³ angegebenen Makroelektrodenteknik verfolgt worden. Das auf diese Weise erhaltene, aus mehreren Wellen zusammengesetzte Summenpotential ist nicht direkt analysierbar, so daß z. B. die Anteile der Spitzen- und Nachpotentiale nicht feststellbar sind. Weiters bleibt bei experimentell erzeugten Änderungen des Summenpotentials stets die Frage offen, inwieweit es sich dabei um Änderungen in der Aktivität der einzelnen

Einheiten oder um Änderungen in der Zahl der reagierenden Einheiten handelt, wobei die Verhältnisse noch dadurch kompliziert werden, daß der Lichtreiz zur gleichen Zeit in verschiedenen Einheiten entgegengesetzte Effekte (Aktivierungen oder Hemmungen) auslösen kann. Demgegenüber stellt das mit der Mikroelektrode isolierte Impulsmuster der einzelnen Einheit eine eindeutige Erscheinung dar. Ferner ist auf diese Weise ein direkter Vergleich der Belichtungsreaktion mit der Spontanaktivität möglich, die bei Registrierung von Summenpotentialen überhaupt nicht in Erscheinung tritt, da letztere nur rasche Änderungen der Aktivität erkennen lassen. Mit geeigneten Elektroden und bei günstigen Versuchsbedingungen, wie sie durch die Präparation am „hängenden Gehirn“ nach Schubert²⁴ gewährleistet sind, ist die Ableitung echter Opticus-Spikes nicht viel schwieriger als die klassische intraretinale Technik und hat zudem noch den Vorteil, daß die Ganglienzelle nicht mechanisch alteriert wird.

Das vieldiskutierte Problem der verschiedenen Entladungstypen bei Belichtung und Verdunklung kann hier nicht eingehend behandelt werden, da im vorliegenden Fall die räumliche Verteilung des Lichtreizes nicht definiert war und in Hinblick auf die komplizierte Organisation des rezeptorischen Feldes der Anteil „lateralen Hemmungen“ an den registrierten Reaktionen unbekannt war. Es sei diesbezüglich auf neuere Studien mit retinaler Ableitung verwiesen (Barlow, Fitz Hugh und Kuffler²⁵). Da bisher nur selten Lichtreize von mehr als 1 sec Dauer verwendet wurden, sei jedoch kurz auf die Erscheinungen eingegangen, die bei 30 sec-Belichtungen beobachtet wurden. Bei einer allerdings sehr geringen Zahl diesbezüglich untersuchter Einheiten⁸ konnte zwar keine Daueraktivierung durch Licht festgestellt werden, wohl aber in zwei Fällen eine Dauerhemmung, die informationstheoretisch einer Aktivierung gleichwertig ist: Da nach Ende des Lichtreizes die ursprüngliche Spontanaktivität sofort wieder einsetzte, kann die erwähnte Dauerhemmung kaum als photochemisch-adaptationsbedingter Empfindlichkeitsverlust gedeutet werden, sondern eher als ein durch Dauererregung von Rezeptoren aufrecht erhaltener Effekt. Die überdies beobachtete Reziprozität von Aktivierung und Hemmung bei den on- und off-Effekten war insbesondere in Hinblick auf das analoge Verhalten der lichtaktivierten Ganglienzellen der Sehirinde (Jung und Baumgartner¹⁰; Baumgartner⁴) von Interesse. Die Gleichwertigkeit von Aktivierung und Hemmung, von denen man die letztere als eine Art von Aktivierung mit negativem Vorzeichen betrachten muß, basiert im übrigen auf einer grundlegenden Voraussetzung, die im visuellen System zweifelsfrei gegeben ist, nämlich auf der Existenz einer echten Spontanaktivität.

Wenn nun im einzelnen auf die eigentlichen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eingegangen werden soll, so erscheint es zunächst notwendig, die festgestellten Lähmungszeiten mit den Resultaten früherer Studien zu vergleichen. Beim Menschen konnte als einzige bioelektrische Erscheinung nur das ERG unter dem Einfluß von retinaler Ischämie untersucht werden. Es zeigte insofern eine bemerkenswerte Resistenz, als es

im Zeitpunkt einer vollkommenen Auslöschung der optischen Empfindungen noch deutlich nachweisbar war und lediglich eine etwas reduzierte Amplitude aufwies (Noell¹⁴; Schubert und Bornschein²³). Die bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen über retinale Ischämie wurden vor allem beim Kaninchen durchgeführt, wobei teilweise ebenfalls nur das ERG als Kriterium verwendet wurde (Noell und Chinn¹³; Bornschein und Zwiauer⁵; Popp²⁰; Papst¹⁷; Arden und Greaves¹; Papst und Heck^{18, 19}). Mehr oder minder direkt vergleichbar sind die vorliegenden Befunde nur mit den ausschließlich von Noell¹⁴ durchgeführten Katzenversuchen. Bei intraokularer Ischämie (Drucksteigerung auf 200—250 mm Hg) verschwand in den Versuchen von Noell das Summenpotential des N. opticus nach etwa 3½ min. Bei reiner Anoxie (Stickstoffatmung) betrugen die Lähmungszeiten für das erwähnte Summenpotential sowie für die vom eröffneten Auge abgeleiteten Impulse sogar 7—12 min, wobei die Verlängerung gegenüber dem erstgenannten Wert bei perakuter Ischämie von Noell mit Unterkühlung erklärt wurde. Die in vorliegender Untersuchung gemessenen Werte (< 60 sec) lagen wesentlich niedriger. Da die Summenpotentiale nicht registriert wurden, kann nicht entschieden werden, ob die Diskrepanz in einer prinzipiellen Verschiedenheit der gemessenen bioelektrischen Erscheinungen oder in Differenzen der sonstigen Versuchsbedingungen begründet ist. Die im vorliegenden Fall ermittelten Lähmungszeiten ähneln weitgehend den für subcorticale Strukturen des ZNS angegebenen Werten^{15, 16} und liegen annähernd in der gleichen Größenordnung wie die unter Verwendung der Helligkeitsempfindung als Kriterium beim Menschen gemessenen Lähmungszeiten bei Druckamaurose (5—15 sec nach Cibis und Hochgeschurz⁸, 50 sec nach Noell¹⁴). Die bei manchen Faserelementen während der Erholung beobachteten periodischen Frequenzsteigerungen der Spontanaktivität sind wohl als posthypoxidotische Reizphasen aufzufassen. Die relativ große Variationsbreite der für die Spontanaktivität gemessenen Lähmungszeiten (15—60 sec) und das analoge Verhalten der Erholungslatenzen (lange Lähmungszeit — kurze Erholungslatenz bzw. umgekehrt) sprechen für eine unterschiedliche Resistenz verschiedener Elemente. Ein solches Verhalten bei perakuter totaler Ischämie läßt erwarten, daß bei partieller Ischämie einzelne Elemente ausfallen können, während andere noch aktiv bleiben. Dieser Umstand wird bei allen experimentellen Untersuchungen zu berücksichtigen sein, wo die geprüfte Einflußgröße als Nebeneffekt lokale oder generalisierte Durchblutungsänderungen verursacht.

Besonderes Interesse beansprucht die Frage, inwieweit Opticusaktivität und ERG in ihrem Verhalten übereinstimmen. Wenn auch zweifellos deutliche Beziehungen zwischen einzelnen ERG-Komponenten und bestimmten Eigenschaften der visuellen Funktionen bestehen (z. B. photopische bzw. skotopische Natur der ERG-Wellen), so beweist dies noch keineswegs, daß die fraglichen Potentiale Glieder der Kausalkette sind und Generatorpotentiale im strengeren Sinne darstellen. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, daß es sich um Begleiterscheinungen (Sekundärprozesse) handelt, die mit dem eigentlichen Transformations- bzw. Erregungsvorgang mehr

oder minder parallel verlaufen. Insbesondere wurde mehrfach bezweifelt, daß die positive b-Welle des ERG ein echtes Generatorpotential sei. Begründeten Anlaß zu diesen Zweifeln gaben teils die zeitlichen Beziehungen zwischen b-Welle und Opticusaktivität, teils das widersprechende Verhalten der beiden Erscheinungen unter dem Einfluß zentralnervös wirksamer Substanzen (Schubert²⁴; Praglin, Spurney und Potts²¹; Wohlzogen²⁹). Wenn tatsächlich eine Erhaltung der Sehfunktion trotz fehlender b-Welle möglich ist, wie dies von Visser²⁷ bei der Azidvergiftung beschrieben worden ist, so wäre damit ein weiteres schwerwiegendes Argument gegen die Generatornatur der b-Welle gegeben. Das in den vorliegenden Untersuchungen in der postischämischen Erholungsphase mehrfach beobachtete Auftreten von Belichtungsreaktionen im N. opticus bei fehlender b-Welle ist wohl auch am ehesten im vorgenannten Sinne zu deuten, wenngleich die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, daß eine mit der üblichen ERG-Technik nicht nachweisbare b-Welle zur Auslösung einer Belichtungsreaktion im N. opticus genügt. Keinesfalls konnte aber die von Noell¹⁴ bei der Katze beschriebene zeitliche Übereinstimmung zwischen dem Verschwinden der b-Welle und dem Verlust der Sehfunktion bestätigt werden. Damit wird die Annahme, daß bei der Katze im Gegensatz zu anderen Species (z. B. Kaninchen, Mensch) die ischämische Blockade nicht in den inneren, sondern in den äußeren Netzhautschichten stattfinden soll, ihrer wichtigsten Stütze beraubt. Die vorliegenden Befunde sprechen in keiner Weise dagegen, daß auch bei der Katze die Opticusneurone die anoxieempfindlichste Struktur der Retina darstellen, während die Rezeptorprozesse, wie die Persistenz der negativen ERG-Komponente bei Ischämie zeigt, eine verhältnismäßig hohe Resistenz zu besitzen scheinen. Damit steht auch das weitgehend übereinstimmende Verhalten von Spontan- und Belichtungsreaktion des N. opticus bei Ischämie und Erholung in Einklang, da das Opticusneuron die „gemeinsame Endstrecke“ des retinalen Systems bildet. Allerdings können aus dieser Parallelität insofern keine weitreichenden Schlüsse gezogen werden, als die Ursache der Spontanaktivität unbekannt und die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß Spontanreaktionen schon in den Rezeptorzellen auftreten. Es schien daher naheliegend, analoge Untersuchungen über das Verhalten von Spontan- und Belichtungsreaktion im N. opticus bei einer möglichst selektiven Schädigung der Rezeptoren durchzuführen, wie sie nach den Erfahrungen verschiedener Autoren am ehesten durch Jodazetat verursacht werden kann.

Zusammenfassung

Bei 12 Katzen wurde mit Metallmikroelektroden die Impulsaktivität von Einzelfasern des N. opticus nahe dem Chiasma abgeleitet und synchron mit dem Elektroretinogramm (ERG) registriert. Sämtliche untersuchten Elemente zeigten neben unterschiedlichen Belichtungsreaktionen eine Spontanaktivität im Sinne von dauernden Impulsentladungen bei kompletter Dunkelheit. Das Verhalten von Opticusaktivität und ERG wurde während und nach einer 2 min dauernden totalen Ischämie der Retina untersucht (intraokulare Drucksteigerung auf 200 mm Hg). Bei der Spontanaktivität von 22 Elementen variierte die Dauer

des freien Intervalls von 5 bis 20 sec und die Lähmungszeit von 15 bis 60 sec, während die Erholungslatenz zwischen 5 und 45 sec lag. In der Erholungsphase kam es zu charakteristischen Änderungen der Spontanaktivität, die eingehend beschrieben werden. Das Erlöschen bzw. die Wiederkehr der Belichtungsaktivität im N. opticus ging mit den entsprechenden Änderungen der Spontanaktivität weitgehend parallel, wobei höchstens einige Sekunden nach dem Verschwinden der Spontanaktivität noch eine Belichtungsreaktion auslösbar war. Hingegen ergab sich keine Parallelität im Verhalten der Belichtungsreaktion des N. opticus und der b-Welle des ERG. Die Impulsaktivität verschwand während der Ischämie rascher als die b-Welle, kehrte aber bei der Erholung auch rascher zurück und war mitunter bei noch völlig ausgelöschter b-Welle schon gut ausgeprägt. Die Ergebnisse werden in Zusammenhang mit früheren Untersuchungen über retinale Ischämie bzw. Anoxie diskutiert.

Summary

In twelve cats spike potentials were recorded with microelectrodes from single fibers in the intracranial part of the optic nerve. The effect of transient retinal ischemia on the activity of the optic nerve as well as on the electroretinogram was studied quantitatively.

Résumé

A l'aide de micro-électrodes on a enregistré sur douze chats des spikes de fibres isolées du nerf optique intracrânien. L'effet d'une ischémie passagère sur l'activité du nerf optique et sur l'électrorétinogramme a été étudié au point de vue de la quantité.

Schrifttum

- 1 Arden, G. B. u. D. P. Greaves, J. *Physiol.* **133** (1956): 266 — 2 Barlow, H. B., R. Fitz Hugh u. S. W. Kuffler, J. *Physiol.* **137** (1957): 338 — 3 Bartley, S. H. u. G. H. Bishop, J. *Cellul. Comp. Physiol.* **19** (1942): 79 — 4 Baumgartner, G., Pflügers Arch. *Physiol.* **261** (1955): 457 — 5 Bornschein, H. u. A. Zwiauer, Graefes Arch. *Ophth.* **152** (1952): 527 — 6 Bornschein, H., *Experientia*, **14** (1958): 13 — 7 Burt, E. T. u. W. T. Catton, J. *Physiol.* **133** (1956): 68 — 8 Cibis, P. u. G. Hochgeschurz, Graefes Arch. *Ophth.* **148** (1948): 752 — 9 Granit, R., *Sensory mechanisms of the retina*, Oxford Univ. Press, London (1947) — 10 Jung, R. u. G. Baumgartner, Pflügers Arch. *Physiol.* **261** (1955): 434 — 11 Kuffler, S. W., Cold Spring. Harb. *Symp.* **17** (1952): 281 — 12 ders., J. *Neurophysiol.* **16** (1953): 37 — 13 Noell, W. u. H. Chinn, *Amer. J. Physiol.* **161** (1950): 573 — 14 Noell, W. K., J. *Appl. Physiol.* **3** (1951): 489 — 15 Opitz, E. u. M. Schneider, *Erg. Physiol.* **46** (1950): 126 — 16 Opitz, E., *Ber. 3. Coll. Ges. f. Physiol. Chemie*, Springer, Berlin (1952) — 17 Papst, W., Graefes Arch. *Ophth.* **157** (1955): 122 — 18 Papst, W. u. J. Heck, *Bibl. ophthalm.* Basel **48** (1957): 196 — 19 dies., Graefes Arch. *Ophth.* **159** (1957): 52 — 20 Popp, C., Graefes Arch. *Ophth.* **156** (1955): 395 — 21 Praglin, J., R. Spurney u. A. M. Potts, *Amer. J. Ophth.* **39** (1955): 52 — 22 Rushton, W. A. H., *Nature* **164** (1949): 743 — 23 Schubert, G. u. H. Bornschein, *Wien. Zschr. Nervenhk.* **4** (1952): 393 — 24 Schubert, G. Graefes Arch. *Ophth.* **154** (1953): 125 — 25 Talbot, S. A. u. S. W. Kuffler, J. *Optic. Soc. America*, **42** (1952): 931 — 26 Thomson, L. C., J. *Physiol.* **119** (1953): 191 — 27 Visser, P., *Abstr. XX. Int. Physiol. Congr. Brussels 1956*: 922 — 28 Weale, R. A., J. *Physiol.* **112** (1951): 4 — 29 Wohlzogen, F. X., *Zschr. Biol.* **108** (1956): 217

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

Spontan- und Belichtungsaktivität in Einzelfasern des N. opticus der Katze

II. Der Einfluß akuter Jodazetatvergiftung

von Hans Bornschein

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 22. November 1957

In einer vorhergehenden Mitteilung¹ war über den Einfluß von kurz-dauernder retinaler Ischämie auf die Spontan- und Belichtungsaktivität in Einzelfasern des intrakraniellen N. opticus berichtet worden. Demnach ergab sich hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes von Lähmung und Erholung eine weitgehende Parallelität der beiden Aktivitätsformen, während das Elektroretinogramm (ERG) ein stark abweichendes Verhalten zeigte. Da die intraretinale ischämische Blockade wahrscheinlich in erster Linie die Opticusneurone und damit die „gemeinsame Endstrecke“ des retinalen Systems betrifft, geben die Ischämieversuche keine Aufschlüsse über den Ursprung der Spontanaktivität. Im Hinblick auf diese offene Frage schien es von Interesse, vergleichende Versuche mit Blockierung der Rezeptoren durchzuführen. Die von verschiedenen Autoren beschriebene selektive Schädigung der retinalen Sinneszellen durch das Stoffwechselgift Jodazetat bot eine Möglichkeit für Untersuchungen in dieser Richtung.

Methodik

Die Versuche wurden bei 8 Katzen (2,0—3,2 kg) durchgeführt. Die Ableitung und Registrierung von Opticusimpulsen und ERG erfolgte in gleicher Weise wie bei den vorhergehenden Untersuchungen¹. Es wurden ausschließlich Lichtreize von 80 000 asb (Dauer 1 sec) verwendet. Die benötigten Natriumjodazetatlösungen wurden vor jedem Versuch aus Jodessigsäure und Natriumbikarbonat frisch hergestellt (pH 7,0—7,2). Die Injektion erfolgte in die linke V. jugularis. Die angegebenen Zeiten (Minuten nach der Injektion) beziehen sich auf den Injektionsbeginn (Injektionsdauer etwa 10 sec).

Das ausgewertete Material umfaßt 206 Aufnahmen.

Ergebnisse

Zunächst seien die nach Injektion höherer Jodazetatdosen (20 mg/kg) auftretenden Veränderungen von ERG und Opticusaktivität beschrieben. Die Belichtungsreaktionen wurden in Intervallen von mindestens 30 sec

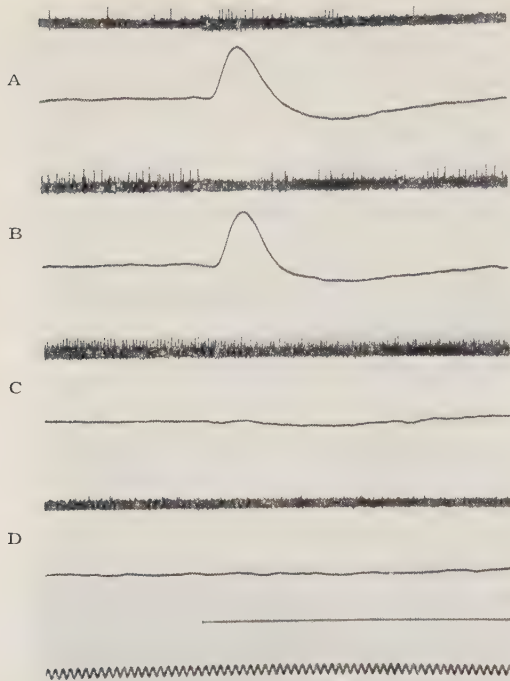


Abb. 1: Wirkung von 20 mg/kg Jodazetat auf die Opticusaktivität und das ERG der Katze. A: Kontrolle; B: 1 min, C: 2 min, D: 4 min nach der intravenösen Injektion. Lichtreiz in D markiert (horizontaler Strich). Zeitmarkierung: 50 Hz.

geprüft, wobei die Spontanaktivität aus der jeweils kurz vor dem Lichtreiz bestehenden Impulsfrequenz bestimmt wurde. Vereinzelt wurde die Spontanaktivität auch durch Aufnahmen im Intervall zwischen den Lichtreizen kontrolliert.

Wie Abb. 1 zeigt, kommt es zwischen 1 und 2 min nach der Injektion zur völligen Auslöschung der b-Welle des ERG. Gleichzeitig setzt eine Zunahme der Spontanaktivität ein, wobei die Frequenz auf ein Vielfaches der Kontrollwerte ansteigt. Diese enorme Dauerentladung klingt allmählich ab, bis schließlich 4 min nach der Injektion jegliche Form von Spontanaktivität ausgelöscht erscheint. Die Belichtungsreaktion im N. opticus ist nur am Beginn der beschriebenen hochfrequenten Dauerentladung noch erkennbar, während des Höhepunktes der Spontanentladung nicht mehr nachzuweisen und später zusammen mit der Spontanaktivität vollkommen ausgelöscht.

In Abb. 2 sind die Ergebnisse von 3 Versuchen dargestellt, wobei neben der Höhe der Spontanfrequenz und der Amplitude der b-Welle das Vorhandensein oder Fehlen einer Belichtungsreaktion in der untersuchten Opticusfaser markiert ist. Das Verhalten der drei gemessenen Größen stimmt in allen 3 Versuchen weitgehend überein. Der Gipfel der durch die Injektion ausgelösten Dauerentladung liegt zwischen $1\frac{1}{2}$ und 2 min und fällt zeitlich etwa mit der Auslöschung der Belichtungsreaktion zusammen, während die b-Welle des ERG in allen 3 Fällen bereits nach $1\frac{1}{2}$ min vollkommen verschwunden war. Das Abklingen der Dauerent-

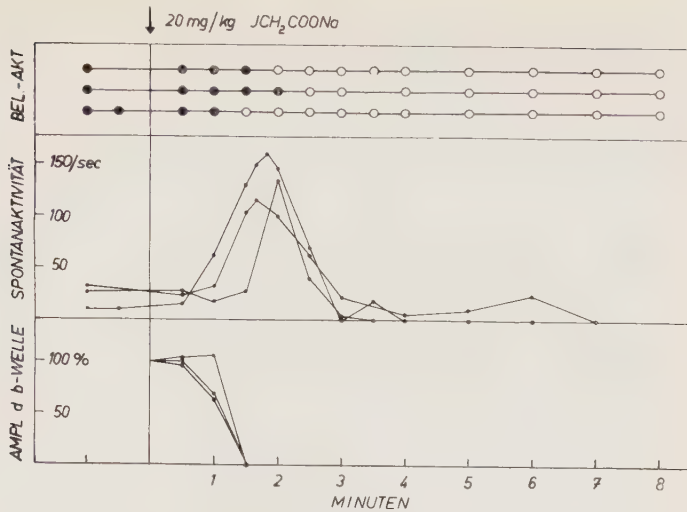


Abb. 2: Spontanaktivität im N.opticus und b-Wellen-Amplitude des ERG nach intravenöser Injektion von 20 mg/kg Jodazetat. Im oberen Teil des Diagramms ist dargestellt, ob zu dem betreffenden Zeitpunkt im untersuchten Faserelement des N.opticus eine Belichtungsreaktion auslösbar ist (● Element reagiert, ○ Element reagiert nicht). 3 Versuchstiere.

ladung erfolgte hingegen in den 3 Versuchen verschieden rasch, indem die endgültige Auslöschung nach $3\frac{1}{2}$, 4 bzw. 7 min eintrat. 15 min nach der Injektion wurde bei einer letzten Kontrolle eine noch immer bestehende Auslöschung jeglicher visueller Aktivität festgestellt.

Mit niedrigeren Dosen (10 mg/kg) ergab sich ein abweichendes Verhalten, das im folgenden beschrieben sei. Wie Abb. 3 zeigt, kam es zwar auch in diesem Fall zu einer raschen Auslöschung der b-Welle im ERG und zum Auftreten einer vorübergehenden Steigerung der Spontanaktivität, letztere und die Belichtungsaktivität blieben aber schließlich in reduziertem Ausmaß ebenso erhalten wie eine geringe negative Schwankung im ERG.

In Abb. 4 sind die Ergebnisse von 3 Versuchen mit der niedrigeren Dosierung in diagrammatischer Form dargestellt. Die Auslöschung der b-Welle erfolgte völlig analog wie bei der höheren Dosierung. Die vorübergehende Steigerung der Spontanaktivität war in allen 3 Fällen sehr deutlich ausgeprägt, offensichtlich aber geringer als nach Injektion von 20 mg/kg. Die Spontanaktivität und die Belichtungsreaktion im N.opticus blieb in allen Fällen erhalten, wenn auch in stark abgeschwächter Form. Die Parallelität beider Erscheinungen ging so weit, daß ein kurzdauernder kompletter Aktivitätsverlust, der bei einem Faserelement zweimal beobachtet wurde, beide Aktivitätsformen in gleicher Weise betraf. Zu erwähnen ist ferner noch, daß das ERG in allen Fällen als schwache negative Schwankung erhalten blieb, während die positive Schwankung (b-Welle) vollständig verschwunden war. 15 min nach der Injektion waren die Verhältnisse prinzipiell unverändert und alle drei bioelektrischen Erscheinungen in der erwähnten abgeschwächten bzw. veränderten Form nachweisbar. Anschließend wurde in einem Fall eine Zweitinjektion der gleichen Dosis Jodazetat (10mg/kg) verabreicht, wodurch nur ein langsames

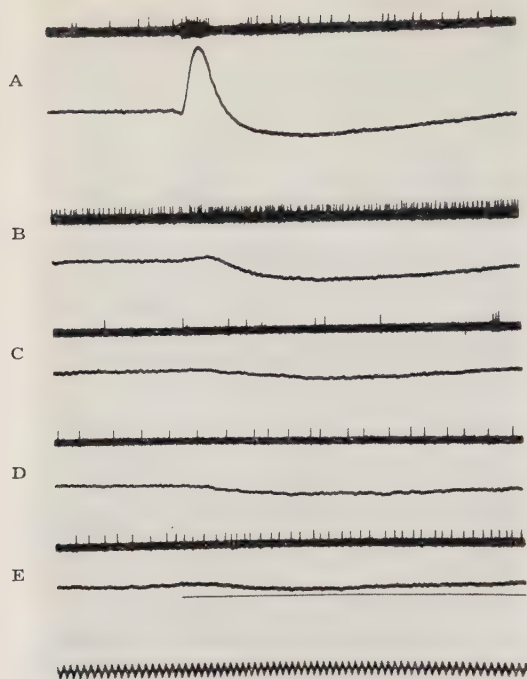


Abb. 3: Wirkung von 10 mg/kg Jodazetat auf Opticusaktivität und ERG. A: Kontrolle; B: 1½ min, C: 3 min, D: 6 min, E: 8 min nach der intravenösen Injektion. Lichtreiz in E markiert (horizontaler Strich). Zeitmarkierung: 50 Hz.

Absinken der Spontanfrequenz, nicht aber die bei der Erstinjektion beobachtete charakteristische Impulsfrequenzsteigerung erzeugt werden konnte. In den beiden anderen Fällen wurde 17 min bzw. 21 min nach der Jodazetatinjektion durch intraokulare Drucksteigerung (200 mm Hg) eine retinale Ischämie erzeugt, worauf die restliche Spontanaktivität inner-

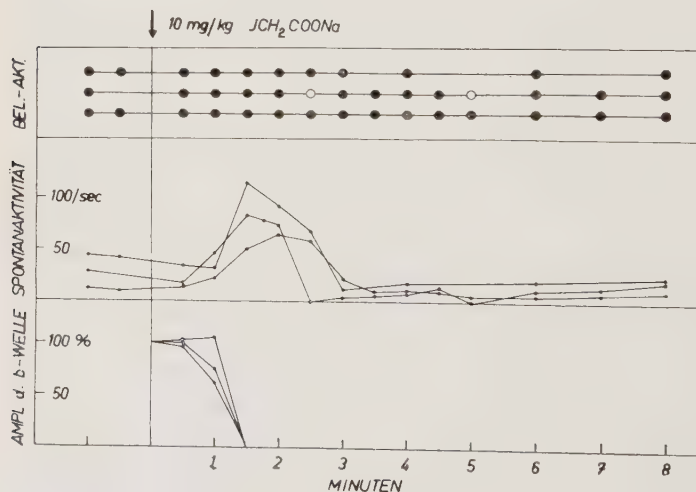


Abb. 4: Wie Abb. 2, aber nach intravenöser Injektion von 10 mg/kg Jodazetat. 3 Versuchstiere.

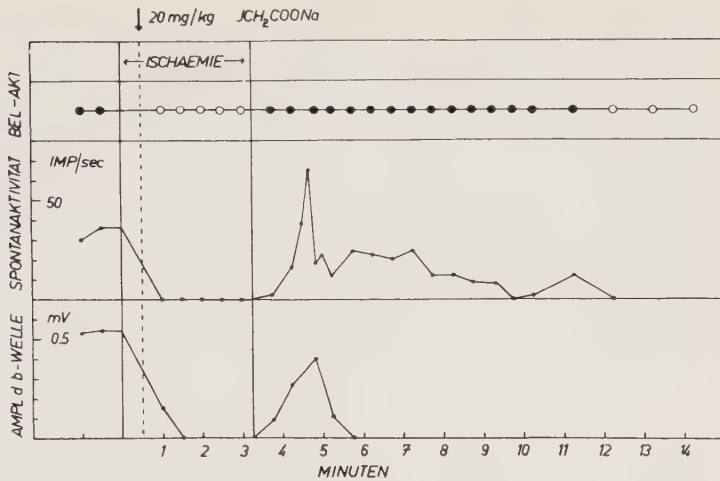


Abb. 5: Intravenöse Injektion von 20 mg/kg Jodazetat 30 sec nach Beginn einer 195 sec dauernden perakuten totalen Ischämie des untersuchten Auges (temporäre Erhöhung des intraokularen Druckes auf 200 mm Hg). Die Wirkung auf Spontan- und Belichtungsaktivität im N. opticus sowie auf die b-Wellen-Amplitude des ERG ist in gleicher Weise wie in Abb. 2 und 4 dargestellt.

halb von 10 sec bzw. 40 sec verschwand. Zusammen mit der Tatsache, daß bei erhaltener Spontanaktivität stets auch Belichtungsreaktionen in der betreffenden Fasereinheit nachweisbar waren, beweist dieses Verhalten den retinalen Ursprung der registrierten Restaktivität und schließt die Möglichkeit aus, daß es sich um lokale Effekte oder um zentrifugale Impulse handeln könnte. Nach Wiederfreigabe der Durchblutung kam es trotz kurzer Dauer der Ischämie (50 sec bzw. 100 sec) in beiden Fällen nur zu einer unvollständigen und überdies stark verzögerten Erholung.

Schließlich wurde in einem weiteren Versuch kontrolliert, welchen Effekt Jodazetat auf die Retina ausübt, wenn es während vorübergehender retinaler Ischämie injiziert wird. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Abb. 5 dargestellt. Wurde 30 sec nach Beginn einer perakuten totalen Ischämie des Auges 20 mg/kg Jodazetat intravenös verabreicht, so war nach Beendigung der Ischämie (Dauer 195 sec) zunächst die für den einfachen Ischämieversuch charakteristische allmähliche Erholung des ERG zu beobachten, die aber noch vor Erreichen der ursprünglichen b-Wellen-Amplitude nach 95 sec in eine rasche Abnahme umschlug, so daß 150 sec nach Ischämieende die b-Welle erneut komplett ausgelöscht erschien. Für das im Blut kreisende Jodazetat bestand unter diesen Versuchsbedingungen erst nach Aufhebung der retinalen Ischämie die Möglichkeit einer Einwirkung auf die Retina. Auffallend ist unter diesen Bedingungen die lange Latenz des Jodazetateffektes, wie die zunächst offensichtlich ungestört verlaufende Erholung des ERG von der Ischämie zeigt. Die Spontanaktivität erholte sich ebenfalls nach Aufhebung der Ischämie, wobei eine kurzdauernde Frequenzsteigerung auf etwa die doppelte Höhe des Kontrollwertes beobachtet wurde, gefolgt von einer allmählichen Frequenzabnahme und einer 9 min nach Ischämieende eintretenden Aus-

löschung der Aktivität. Die Belichtungsreaktion im N. Opticus ging auch unter diesen Umständen der Spontanaktivität parallel und war ebenfalls 9 min nach Wiederfreigabe der Durchblutung nicht mehr nachweisbar. Nachfolgende fallweise Kontrollen bis 20 min nach der Jodazetatinjektion ergaben andauernde komplette Auslöschung von ERG und Opticusaktivität.

Erwähnt sei noch, daß Jodazetat auch eine Änderung der Entladungstypen bei der Belichtungsreaktion bewirkte. Eine nach Jodazetatvergiftung noch restierende schwache Belichtungsreaktion bestand in allen Fällen aus einer einfachen on-Entladung, selbst wenn vor der Vergiftung die off-Reaktion des betreffenden Elementes stärker war als die on-Reaktion.

Diskussion

Zunächst ist die Frage zu prüfen, inwieweit angenommen werden darf, daß Jodazetat tatsächlich eine selektive Schädigung der retinalen Rezeptoren verursacht. Angeregt durch die Feststellung Noells⁷, daß relativ niedrige Dosen von Jodazetat bei Katze und Kaninchen das ERG auslöschen, wurden von verschiedenen Autoren (Schubert und Bornschein¹¹; Noell⁸; Karli^{4, 5}) histologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei ergab sich eine offensichtlich selektive Zerstörung der Sinneszellen, während die inneren Netzhautschichten zumindest im Frühstadium der Vergiftung intakt blieben. Ein abweichendes Verhalten fand sich nur beim Haushuhn, wo bei Jodazetatvergiftung schon nach wenigen Stunden Schädigungen aller retinalen Schichten beobachtet wurden (Rabinovitch, Mota und Yoneda¹⁰). Die histologischen Befunde sind insofern nur mit Vorbehalt verwertbar, als eine morphologisch intakte Struktur nicht notwendigerweise auch eine normale Funktion besitzen muß, selbst wenn die Untersuchung erst nach entsprechend langem Weiterleben durchgeführt wird, um der histologischen Manifestationszeit Rechnung zu tragen. Jodazetat blockiert bekanntlich die Glykolyse, die gerade in der Retina besonders stark ausgeprägt ist. Wie von Kornblueth und Ben-Shlomo⁶ neuerdings festgestellt wurde, ist eine stark hemmende Wirkung von vorher verabreichtem Jodazetat auf die Glukoseutilisation der Säugerretina in vitro schon mit Dosen nachzuweisen, welche die Glukoseaufnahme von Gehirnschnitten und Zwerchfellstücken nicht beeinflussen. Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Hanawa, Kimura und Hosoya² an Suspensionen isolierter Stäbchenaußenglieder der Kröte. Jodazetat verursachte nicht nur eine sehr ausgeprägte Steigerung des Sauerstoffverbrauches der Außenglieder, sondern überdies eine vollkommene Aufhebung der atemungshemmenden Wirkung von Belichtung. Wenn auch die genannten Autoren daran zweifeln, daß dieser Effekt auf eine einfache Hemmung der Phosphorglyzerinaldehyddehydrogenase und damit der Glykolyse zurückzuführen sei, so zeigen die Versuche dennoch, daß Jodazetat offenbar eine spezifische Wirkung auf die retinalen Sinneszellen besitzt. Unter Berücksichtigung der obenerwähnten prinzipiellen Bedenken, aus dem normalen morphologischen Aspekt auf eine normale Funk-

tion der betreffenden Struktur zu schließen, kann jedenfalls festgestellt werden, daß von allen bisher untersuchten Substanzen am ehesten dem Jodazetat eine selektiv-schädigende Wirkung auf die retinalen Sinneszellen zuzuschreiben ist.

Die erstmalig von Noell⁷ bei Katzen und Kaninchen beobachtete Auslöschung des ERG sowie des vom N.opticus abgeleiteten Summenpotentials nach intravenöser Injektion von 15–25 mg/kg Jodazetat wurde in Nachuntersuchungen bestätigt (Schubert und Bornschein¹¹; Heck und Papst³). Ferner hat Noell in einem späteren ausführlicheren Bericht⁹ einige Einzelheiten mitgeteilt, die für die vorliegende Untersuchung von besonderem Interesse sind. Die mit einer Nadelelektrode (50 μ Spitzendurchmesser) von der Retina abgeleitete Aktivität einzelner Ganglienzellen wurde mit einem automatisch arbeitenden Impulsintegrator aufgezeichnet und auf diese Weise die Belichtungsaktivität (Lichtreize in Abständen von 4 sec) und die Spontanaktivität (Aktivität jeweils 1 sec vor dem Lichtreiz) verfolgt. Beim Kaninchen bewirkten 20 mg/kg Jodazetat ein Verschwinden der b-Welle des ERG und der Spontanaktivität der Ganglienzelle innerhalb von 2 min, während die Belichtungsreaktion zunächst gesteigert erschien und dann zugleich mit der Spontanaktivität verschwand. Hinsichtlich ähnlicher Versuche bei der Katze erwähnt Noell nur, daß die als Initialeffekt auftretende Zunahme der Aktivität stärker ausgeprägt war als beim Kaninchen und häufig auch die Spontanaktivität betraf. Aus der Parallelität des Verhaltens von Spontan- und Belichtungsaktivität schloß Noell, daß die Sinneszellen offensichtlich auch an der Entstehung der Spontanaktivität beteiligt sind.

Die vorliegende Untersuchung hat die erwähnten Ergebnisse von Noell⁹ in einigen wesentlichen Punkten bestätigt und durch Verwendung von niedrigeren Dosen sowie durch Kombination von Jodazetat- und Ischämiewirkung ergänzt. In allen Fällen kam es nach der Injektion zu einer vorübergehenden enormen Steigerung der Spontanaktivität in Einzelfasern des intrakraniellen N.opticus, wobei die höhere Dosis (20 mg/kg) ein Auslöchen der Belichtungsreaktion schon während dieses Impulsausbruches bewirkte. Hingegen blieben bei niedrigerer Dosierung des Jodazetats (10 mg/kg) Spontan- und Belichtungsreaktion über eine Kontrollzeit von 15 bis 20 min nach der Injektion erhalten, wenn auch in abgeschwächtem Ausmaß. Damit wurde die von Noell postulierte Parallelität der beiden Aktivitätsformen bestätigt und unter der Voraussetzung einer selektiven Schädigung der Rezeptoren durch Jodazetat eine Beteiligung der genannten Strukturen an der Erzeugung der Spontanaktivität wahrscheinlich gemacht. Hingegen fand sich kein Anhalt für eine gesteigerte Belichtungsaktivität während der vorübergehenden Steigerung der Spontanaktivität, sondern es wurde im Gegenteil bei noch deutlich erhöhter Spontanfrequenz eine bereits komplette Auslöschung der Belichtungsreaktion beobachtet. Die Ergebnisse sind am ehesten dahingehend zu interpretieren, daß die enorme Zunahme der Spontanaktivität nicht mit einer gesteigerten Lichtempfindlichkeit einhergeht, sondern unmittelbarer Ausdruck eines irreversiblen Vorganges im Sinne einer Dauerdepolarisation

ist. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Erscheinung durch eine Zweitinjektion der gleichen Dosis nicht reproduziert werden konnte. Hinsichtlich der nach Abklingen dieses Impulsausbruches noch verbleibenden Aktivitätsreste gingen dagegen Spontan- und Belichtungsreaktion vollkommen parallel, wobei der retinale Ursprung dieser Impulse durch Ischämieversuche bewiesen werden konnte. Daß auch die initiale massive Entladung nach Jodazetatinjektion retinal bedingt und nicht auf eine Beteiligung zentrifugaler Fasern zurückzuführen ist, zeigte ihr Fehlen bei gleichzeitiger retinaler Ischämie sowie ferner das in einem orientierenden Versuch mit retinaler Ableitung festgestellte Auftreten der Entladung auch nach intrakranieller Durchschneidung des N.opticus.

Hervorzuheben ist schließlich noch die Tatsache, daß in allen Fällen, wo nach Jodazetatvergiftung noch eine Belichtungsreaktion im N.opticus ausgelöst werden konnte, im ERG eine Reaktion erkennbar war, die aus einer eben angedeuteten negativen Schwankung bestand. Wie in der vorhergehenden Untersuchung¹ gezeigt wurde, kann nach Beendigung einer retinalen Ischämie die Belichtungsreaktion im N.opticus wesentlich früher nachweisbar werden als die b-Welle des ERG, während der negative „Gipfel“ des ERG durch die Ischämie kaum verändert wird. Die beiden Beobachtungen lassen schließen, daß die negative Komponente des ERG eher als echtes Generatorpotential in Frage kommt als die in der b-Welle sich manifestierende positive Komponente.

Zusammenfassung

Unter analogen Bedingungen wie bei einer vorhergehenden Untersuchung über retinale Ischämie wurde bei 8 Katzen der Einfluß von Jodazetat auf die Spontan- und Belichtungsaktivität in Einzelfasern des intrakraniellen N.opticus (Abgriff nahe dem Chiasma) sowie auf das Elektroretinogramm vergleichend untersucht. Höhere Dosen von Jodazetat (20 mg/kg) verursachten eine vorübergehende enorme Frequenzsteigerung und nachfolgende allmähliche Auslöschung der Spontanaktivität, während die Belichtungsaktivität sowie das Elektroretinogramm rascher verschwanden. Bei niedrigerer Dosierung (10 mg/kg) blieb im Anschluß an die ebenfalls auftretende initiale Entladung sowohl die Spontan-, als auch die Belichtungsaktivität in reduziertem Ausmaß erhalten, während das Elektroretinogramm bis auf eine eben angedeutete negative Schwankung verschwand. Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen über Jodazetatvergiftung besprochen und unter der Voraussetzung, daß Jodazetat tatsächlich eine selektive Schädigung der Rezeptoren bewirkt, in Übereinstimmung mit Noell eine Beteiligung der Rezeptoren bei der Entstehung der Spontanaktivität wahrscheinlich gemacht. Die nach der Injektion auftretende massive Entladung ist nach den vorliegenden Ergebnissen eher einem irreversiblen Vorgang im Sinne von Dauerdepolarisation zuzuschreiben als einer Herabsetzung der Schwelle für Lichtreize.

Summary

The effect of iodoacetate on single fiber activity in the optic nerve and on the electroretinogram was studied in eight cats. The results were discussed with respect to the participation of the visual receptors in retinal spontaneous activity.

Résumé

Sur huit chats l'effet de monoiodacétate sur l'activité de fibres isolées du nerf optique et sur l'électrorétinogramme a été étudié. Ensuite, les résultats de cette étude ont été discutés en vue du problème de la participation de cellules visuelles à l'activité rétinienne spontanée.

Schrifttum

- 1 *Bornschein, H.*, Zschr. Biol. 110 (1958): 210 — 2 *Hanawa, I., E. Kimura* und *Y. Hosoya*, Jap. J. Physiol. 5 (1955): 322 — 3 *Heck, J.* und *W. Papst*, Bibl. Ophthalm. 48 (1957): 96 — 4 *Karli, P.*, Compt. rend. Soc. biol. Paris 146 (1952): 1770 — 5 *ders.*, Compt. rend. Ass. anat. 40^e Réunion 1953 — 6 *Kornblueth, W.* und *E. Ben-Shlomo, A. M. A. Arch. Ophth.* 55 (1956): 813 — 7 *Noell, W. K.*, J. Cellul. Comp. Physiol. 37 (1951): 283 — 8 *ders.*, ebda 40 (1952): 25 — 9 *Noell, W. K.*, USAF Proj. Rep. No. 21—1201—0004. 1953 — 10 *Rabinovitch, M., I. Mota* und *S. Yoneda*, Experientia 10 (1954): 187 — 11 *Schubert, G.* und *H. Bornschein*, Experientia. 7 (1951): 461

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

Ein entoptisches Hypoxie-Phänomen

Von G. Schubert

Eingegangen am 22. November 1957

Systematische Untersuchungen über entoptische Wahrnehmungen bei plötzlicher Unterbrechung des retinalen Gleichlaufes durch intraokulare Drucksteigerung ergaben ein bisher unbekanntes Phänomen u. zw. deshalb, weil die Unterbrechung während längerer Zeit und sowohl bei Hell- wie bei Dunkeladaptation vorgenommen wurde. Das Phänomen ist von einer derartigen subjektiven Eindringlichkeit, daß es bei jeder halbwegs geübten Versuchsperson reproduzierbar ist.

Methodik

Die Versuche wurden unter Beobachtung einer weißen Testscheibe (50° Durchmesser) variabler Helligkeit oder aber im Dunkelraum durchgeführt unter ruckartiger Steigerung des intraokularen Druckes, bewirkt durch Druck mit einer Fingerkuppe auf die temporale Sclera. Die durchgeführte ophthalmoskopische Kontrolle ergab, daß bei diesen Druckversuchen schon nach 3 sec der systolische Druck der Art. centr. retinae sicher überschritten wurde.

Ergebnisse

Das Phänomen besteht darin, daß dem bekannten Stadium der Druckamaurose d. h. Verschwinden bzw. Verdunklung des Testfeldes eine allgemeine Gesichtsfeldaufhellung folgt, welche unter sonst gleichen Bedingungen bei Dunkeladaptation rasch zunimmt und schließlich in eine blendende Helle übergeht. Dem Phänomen als Phase II — wenn die Druckamaurose als Phase I bezeichnet wird — folgt als Phase III wieder ein Stadium allmählich eintretender Verdunklung. Da die subjektive Helligkeitsempfindung in der Phase II auch bei kompletter Ausschaltung von Lichtreizen auftrat, ist sie mit Sicherheit als entoptische Erscheinung und nicht als zentrales Nachbild zu werten. Die durchschnittlichen Ergebnisse bei 3 Vps. waren:

Phase I	vollausgebildet nach längstens 6 sec
Phase II	Beginn nach 7 bis 14 sec Maximum der Helligkeit nach 18 bis 26 sec
Phase III	Beginn der Verdunklung: nach 40 bis 60 sec

Diskussion

Gewisse Aufschlüsse über das Zustandekommen der verschiedenen entoptischen Phasen nach Unterbrechung des retinalen Kreislaufes können vom Tierexperiment erwartet werden. Die Ableitung der Aktionspotentiale verschiedener Opticus-Fasern der Katze mittels Mikroelektrode (Methodik und Ergebnisse s. b. *Bornschein*¹⁾) ergab bei plötzlicher Steigerung des intraokularen Druckes bis auf einen Wert von 200 mm Hg: Es gibt die verschiedensten Fasertypen d. h. die einzelnen Fasern verhalten sich verschieden bei plötzlicher Ischämie. Allgemein gilt: Die bei allen Fasern bestehende Spontanaktivität erlischt im allgemeinen 15 bis 60 sec nach Beginn der Druckerhöhung. Ferner: Die durch ischämische Blockade bedingte Auslöschung der Belichtungsaktivität entspricht in zeitlicher Hinsicht im allgemeinen der Auslöschung der Spontanaktivität. Bei einzelnen Fasern kann aber kurz nach Auslöschung derselben mit starken Lichtreizen noch eine Impulsentladung ausgelöst werden.

Wird das Verhalten der Spontanaktivität berücksichtigt, so ergibt sich, daß die entoptische Phase I beim menschlichen Auge mit dieser in keinem Zusammenhang gebracht werden kann, da die Druckblindheit schon nach 6 sec eingetreten ist. Was die Belichtungsaktivität betrifft, so kann eine solche auch während der Phase I noch bestehen, wenn starke Lichtreize gesetzt werden; nach 15 sec ist eine solche jedoch sicher nicht mehr vorhanden. Löst doch von diesem Zeitpunkt an im Dunkeln das gleiche Reizfeld von 80 000 asb, wie es bei den Versuchen am Katzenauge verwendet wurde, bei Ein- und Ausschalten keine Wahrnehmungen mehr aus. Es sind also die retinalen Strukturen des menschlichen Auges empfindlicher gegen Ischämie als die der Katze u. zw. im Versuch bei in beiden Fällen gleichem Reizfeld. Eine gleiche Größenordnung für die „Lähmungszeit“ (Druckamaurose) der Retina, nämlich 5 bis 15 sec wurde von *Cibis* und *Hochgeschurz*² ermittelt.

Die Phase II der Wiederaufhellung muß wohl auf eine hypoxydotische Reizung in Sonderheit der retinalen Ganglienzellen zurückgeführt werden. Daß diese in erster Linie beteiligt sind, erhellt aus der Tatsache, daß die Helligkeitswahrnehmung keine homogene ist; es erscheinen flimmernde Pünktchen, sich bewegende Muster der verschiedensten Form, sowie farbige Phänomene, also Wahrnehmungen, wie sie auch von entzündlichen Affektionen des Optikus her bekannt sind. Gegen eine mechanische Reizung retinaler Neurostrukturen spricht einmal die relativ lange Latenz, sowie die momentane Erholung nach Freigabe des Kreislaufes. Demgegenüber ist die Erholungslatenz bei mechanischer Reizung der Hinter-

wurzel des Rückenmarks in der Größenordnung von Minuten (Gelfan und Tarlow³).

Der Phase I, der Druckblindheit, muß eine Leitungsblockade zugrunde liegen, u. zw. der Synapsen vor der Ganglienzellschicht. Denn es ist bekannt, daß die Rezeptoren hochgradig anoxieresistent sind. Ist doch nach Verschwinden der Belichtungsaktivität der Optikusfasern das ERG noch erhalten und die b-Welle noch von relativ großer Amplitude. Nach den heutigen Erkenntnissen ist aber das ERG ausschließlich Ausdruck der Rezeptorenerregung. Auch beim Menschen ist im Stadium der Druckamaurose die b-Welle noch von hoher Amplitude (Schubert und Bornschein⁴). Was die hypoxydotische Reizung als Grundlage der Phase II betrifft, so ergab sich diesbezüglich aus den Tierversuchen allerdings kein Anhalt. Es wurde aber auch keine Faser gefunden, welche bei normaler Durchblutung auf Dauerbelichtung mit einer Daueraktivität reagierte. Wohl aber fanden sich Fasertypen, welche bei länger dauernder Belichtung eine Dauerhemmung (während 30 sec) zeigten (s. Bornschein¹). Da nur eine relativ kleine Anzahl von Fasern untersucht wurde, ist die prinzipielle Möglichkeit einer Daueraktivität bei Dauerbelichtung nicht mit Sicherheit auszuschließen. Abgesehen davon ist aber zu berücksichtigen, daß auch eine Dauerhemmung ein „Signal“ für zentrale Anteile des Sehorgans bzw. für die Sehrinde darstellt.

Der bisher gegebene Vergleich zwischen Menschen- und Katzenauge ist natürlich nur von sehr bedingtem Wert, da beide Organe schon in ihrem Bau nach verschieden sind. Es kommen demnach für die hier beschriebenen entoptischen Hypoxie-Phänomene noch andere Erklärungsmöglichkeiten in Betracht.

Anzunehmen ist, daß es auch beim Menschen Opticus-Neurone gibt, die auf Lichtreize entweder mit einer Zunahme (also Erregung) oder aber mit einer Abnahme (also Hemmung) der Spontanaktivität reagieren. Nimmt man nun an, daß die lichtgehemmten Neurone hypoxieempfindlicher sind als die lichtaktivierten, so kann diese Verschiebung des funktionellen Gleichgewichtes Helligkeitswahrnehmung zur Folge haben. Mit der Auslöschung der Aktivität sämtlicher Neurone (nach 40 bis 60 sec) muß dann wieder Verdunklung eintreten, was tatsächlich der Fall ist. Analoge Verhältnisse können auch im corticalen Niveau gegeben sein. Tasaki, Polley und Orrego⁵ (1954) haben festgestellt, daß Ganglienzellen der Sehrinde auf eine durch elektrische Reizung ausgelöste Impulsentladung in der Sehstrahlung mit einer Hemmung (Hyperpolarisation) reagieren können, d. h. daß die Opticusaktivität auch cortical hemmend wirken kann. Ein zeitlich verschiedener Ausfall verschiedener Fasergruppen des Opticus bzw. ihrer Spontanaktivität könnte daher im Sinne einer ähnlichen Verschiebung eines funktionellen Gleichgewichtes zwischen Aktivierung und Hemmung, wie eben erwähnt, eine vorübergehende Helligkeitswahrnehmung auslösen. Hinzu kommt noch die Möglichkeit eines gerichteten Effektes auf die intralaminaren Kerne des Thalamus, die ihrerseits die corticale Erregbarkeit regulieren.

Nach diesen Ausführungen ist das Wiederaufhellungsvermögen — allgemein gesprochen — in der Funktionsweise der Neurostrukturen bei Ischämie begründet. Demnach kommt in der Wahrnehmung „blendend hell“ bei Dunkeladaptation eine allgemeine Erregbarkeitssteigerung dieser nervösen Strukturen, also eine nervöse Komponente der Dunkeladaptation zum Ausdruck.

Zusammenfassung

Das bei länger dauernder Unterbrechung des retinalen Kreislaufes auftretende entoptische Phänomen besteht in einer dem Stadium der Druckamaurose folgenden Aufhellung des gesamten Gesichtsfeldes, welche bei Dunkeladaptation eine blendende ist. Dieses Phänomen kann auf eine hypoxydotische Erregung vor allem der retinalen Ganglienzellen zurückgeführt werden, es kann sich aber auch um eine Verschiebung des funktionellen Gleichgewichtes zwischen lichtgehemmten und lichtaktivierten Neuronen handeln, welche eine verschiedene Anoxieresistenz aufweisen.

Summary

Between 7 and 40 seconds after the start of pressure ischemia of the eye a temporary sensation of dazzling brightness occurs. This entoptic phenomenon is discussed with respect to the anoxic susceptibility of retinal structures.

Résumé

Entre 7 et 40 secondes après le debut de la cécité de pression de l'oeil commence une perception de luminosité éblouissante. Ce phénomène est traité en partant du point de vue de la sensibilité de l'anoxie des structures nerveuses de la rétine.

Schrifttum

1 *Bornschein, H.*, s. vorstehende Mitteilung. — 2 *Cibis, P.* u. *G. Hochgeschurz*, Arch. Ophth. **148** (1948): 782 — 3 *Gelfan, S.* u. *J. M. Tarlow*, Amer. J. Physiol. **185** (1956): 217 — 4 *Schubert, G.* u. *H. Bornschein*, Wien. Zschr. Nervenhk. **4** (1951): 393 — 5 *Tasaki, J.*, *E. H. Polley* u. *F. Orrego*, J. Neurophysiol. **17** (1954): 454

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Richard Wagner)*

Ein Modell für die Wirkungsweise der glatten Muskulatur in der Aortenwand

Von Ewald Kapal und Hermann Bader

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 25. Januar 1958

In einer vorausgegangenen Arbeit (H. Bader und E. Kapal¹⁾) konnte bei Untersuchungen an überlebenden Schweinearten gezeigt werden, daß durch die Kontraktion der glatten Muskulatur der Druck in der Aorta und damit die Wandspannung zunehmen, der grundsätzliche Verlauf des Druck-volumendiagramms aber nicht geändert wird. Weiterhin war ersichtlich, daß die durch die Kontraktion bedingte geringe Volumabnahme im Aortenrohr nur den zur Abszisse konkaven Teil des Druck-Volumdiagramms betrifft, also den Teil, an dem die Elastica maßgeblich beteiligt ist. Der Wendepunkt und der zur Abszisse konvexe Teil liegen im kontrahierten und erschlafften Zustand bei gleichem Volumen. Es wurde daraus geschlossen, daß die glatten Muskelfasern in der Aorta an den elastischen Fasern ansetzen, ihnen aber weder parallel noch in Serie geschaltet sind. Da die Bedeutung der Kontraktion der glatten Muskulatur vor allem darin liegt, die Wandspannung ohne Beeinflussung des Rohrquerschnitts zu verändern, (A. Benninghoff², K. Wezler und A. Böger³), soll an einem Modell die mögliche Anordnung der glatten Muskulatur zur Elastica näher erläutert werden.

Abbildung 1 zeigt dieses Modell. Auf der linken Seite ist die Muskulatur erschlafft, auf der rechten kontrahiert. Die glatten Muskelfasern greifen hier im Modell senkrecht zu der Richtung am elastischen Gerüst an, in der dieses in der Rohrwand beansprucht wird. Die Ansatzpunkte der Muskelfasern alternieren an benachbarten elastischen Fasern. Durch die Muskelkontraktion werden diese zickzackförmig verlängert, ohne daß dabei der Rohrumfang (wenn dieser als Belastungsrichtung angenommen wird) verändert wird. Durch die Verlängerung der elastischen Fasern wird deren Spannung erhöht. Diese erhöhte Spannung geht in die in Belastungsrichtung wirksame Kraft als Kosinus des Winkels α ein, den die elastischen Fasern jetzt mit der Belastungsrichtung bilden. Es gilt also:

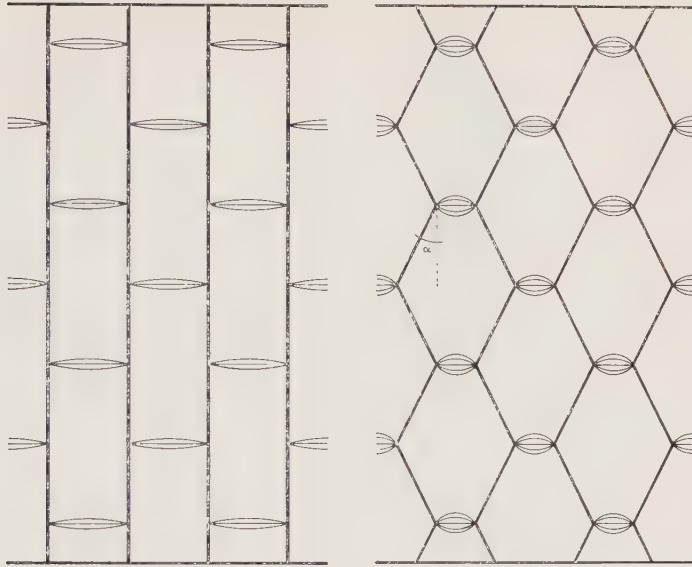


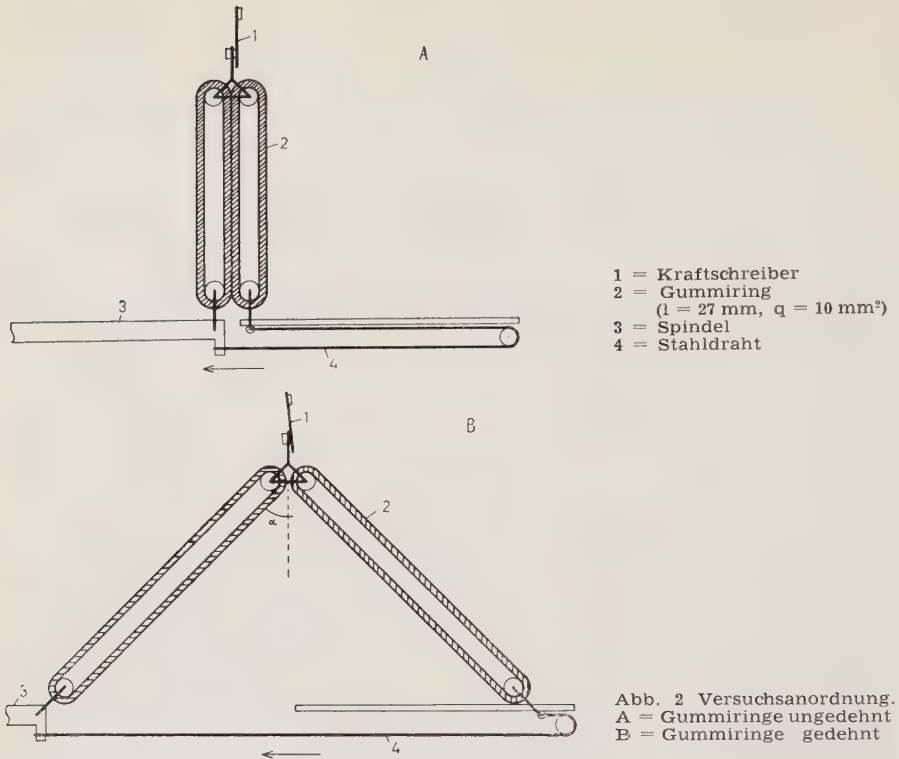
Abb. 1. Modell für die Anordnung von glatter Muskulatur und elastischen Gewebe in der Aortenwand. Erklärung siehe Text.

$$1) \quad S \cdot \cos \alpha = K$$

(S = Spannung der elastischen Fasern, K = Kraft in Belastungsrichtung).

Bekanntlich nimmt die Spannung S des elastischen Gewebes bei Dehnung in einer zur Längenabszisse konvexen Funktion zu, gleichzeitig nimmt jedoch der Kosinus mit Vergrößerung des Winkels α ab. Spannung und Kosinus verhalten sich also gegensinnig zueinander. Ist das Kraft-längendiagramm des elastischen Materials bekannt, so läßt sich K zu jedem Winkel leicht berechnen. Um diese Verhältnisse unmittelbar anschaulich zu machen, wurde eine Versuchsanordnung getroffen, wie sie Abbildung 2 zeigt. Damit ist es möglich, die Kraft K bei zunehmender Spannung S direkt aufzuschreiben. Anstelle der elastischen Fasern wurden hier zwei Paragummiringe verwendet. Sie greifen gemeinsam an einer kraftregistrierenden Feder an. Ihre anderen Aufhängungspunkte werden durch eine motorgetriebene Spindel, die die Muskelfasern ersetzen soll, gleichzeitig senkrecht zur Krafttrichtung voneinander entfernt und dadurch der Winkel α vergrößert. Da der senkrechte Abstand vom Kraftschreiber zu den unteren Aufhängungspunkten gleich bleibt, werden die Ringe gedehnt.

Den Verlauf der mit dieser Anordnung gewonnenen Kurve zeigt Abbildung 3. Auf der Abszisse ist der Tangens des Winkels α , auf der Ordinate die Kraft K aufgezeichnet. Die zugehörigen Winkel sind angegeben. Die untere Kurve wurde bei nicht vorgespannten Gummiringen gewonnen. Die Kraft steigt bis über 45° zunehmend an. Die Kurve durchläuft dann einen Wendepunkt, steigt aber noch bis über 70° an. Im weiteren Verlauf müßte die Kraft wieder kleiner werden, da bei 90° der Kosinus



0 ist und somit K nach Formel 1 auch 0 wird. Ein Winkel α von 90° kann aber nie erreicht werden, da der Gummiring dann unendlich lang sein müßte. Die obere Kurve stammt von den gleichen Gummiringen, nachdem ihnen eine Vorspannung gegeben war. Zu diesem Zweck wurde der Abstand zwischen Feder und unterem Aufhängungspunkt vergrößert. Auch hier nimmt die Kraft in einem zur Abszisse konvexen Bogen zu. Der Wendepunkt der Kurve, der nicht mehr im gegebenen Registrierbereich lag, scheint gegenüber der unteren Kurve zu einem größeren Winkel hin verschoben zu sein. Die aus dem Längenspannungsdiagramm eines Gummiringes nach Formel 1 errechneten Werte, gruppieren sich mit geringer Streuung um die experimentell ermittelte Kurve.

Die Kurven der Abbildung 3 zeigen deutlich, daß im Aortenmodell der Abbildung 1 die vom elastischen Material in Beanspruchungsrichtung der Rohrwand ausgeübte Kraft tatsächlich durch die Verkürzung der Muskelfasern erhöht wird. Das hier beschriebene Aortenmodell gibt die wirklichen Verhältnisse natürlich nur sehr vereinfacht wieder. Vor allem erfolgt der Ansatz der glatten Muskulatur in der Aortenwand am elastischen Gerüst nicht rechtwinklig, sondern spitzwinklig. Außerdem verlaufen die elastischen Faserzüge in sich kreuzenden schraubenförmigen Zügen in der Wand des Aortenrohrs (A. Benninghoff²). Dadurch entstehen mehrere Winkel, deren Kosinus die Änderung der Kraft in Be-

a. ohne Vordehnung
 b. nach Vordehnung der Gummiringe
 Ordinate = Spannung
 Abszisse = Winkel α und tangens α der Abb. 2.

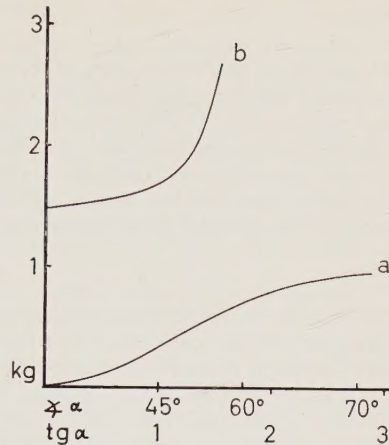


Abb. 3 Dehnungskurven von Gummiringen, wie sie mit der Versuchsanordnung von Abbildung 2 gewonnen wurden.

lastungsrichtung durch die Muskelkontraktion bestimmen. Die grundsätzliche Wirkungsweise bleibt aber dieselbe.

Gegenüber der Annahme einer Serien- oder Parallelschaltung von elastischen und muskulären Elementen besitzt das Modell folgende Vorzüge:

1. Es deckt sich besser mit den morphologischen Gegebenheiten:
2. Die mechanischen Eigenschaften des Aortenrohrs bei erschlaffter und kontrahierter Muskularis lassen sich dadurch erklären (*H. Bader* und *E. Kapal*¹⁾).
3. Die Muskelkontraktion führt zu einer Erhöhung der Wandspannung, ohne daß dabei gleichzeitig der Rohrdurchmesser verringert wird, womit im Bereich der Aorta nicht im stärkeren Maße zu rechnen ist.
4. Die elastischen Eigenschaften der glatten Muskulatur müssen nicht wie bei der Serienschaltung von vornherein denen des elastischen Gewebes gleichen. Um bei Parallelschaltung wirksam zu werden, wäre es für die glatte Muskulatur nötig, daß sich deren elastische Eigenschaften während der Kontraktion den elastischen Fasern angleichen. Auch im beschriebenen Modell muß zwar die Dehnbarkeit des Muskels mit der Kontraktion abnehmen, eine Angleichung an die mechanischen Eigenschaften der elastischen Faser ist jedoch nicht nötig, da auf den Muskel nur eine Komponente der in Belastungsrichtung der Wand auftretenden Kraft wirksam wird.

Dieses Modell gilt nur im Bereich der elastischen Gefäße. Die Verhältnisse an muskulären Gefäßen können sowohl wegen ihres anatomischen Aufbaus wie auch wegen ihrer vom elastischen Gefäß abweichenden funktionellen Bedeutung nur auf andere Weise erklärt werden (*s. Wezler* und *Schlüter*⁴⁾).

Zusammenfassung

Frühere Untersuchungen ergaben, daß die elastischen und die muskulären Elemente in der Aortenwand weder parallel noch in Serie zueinander angeordnet sein können. Deshalb wird eine andere Art der Verbindung zwischen den genannten Wandelementen geschildert, die nach den morphologischen Gegebenheiten möglich ist. Ihr Wirkungsmechanismus wurde an einem entsprechenden Modell praktisch überprüft und damit festgestellt, daß die an der überlebenden Aorta experimentell nachgewiesene Wirkung der Muskelkontraktion auf die Wandspannung auf diese Weise erklärt werden kann.

Summary

It has been found in previous investigations that the elastic and muscular elements of the aortic wall can not be connected parallelly or in series. Therefore an other type of connection between the mentioned elements of the aortic wall is described which seems plausible in regard to the morphological situation. The effective mechanism has been examined practically by using a model and it has been found that the mechanism of the muscular contraction acting on the tension of the aortic wall which was shown experimentally using surviving aortas can be explained by this means.

Résumé

Des expériences antérieures ont montré que les éléments élastiques et musculaires dans la paroi de l'aorte ne peuvent être disposés ni en parallèle ni en série. C'est pourquoi on décrit une autre sorte de liaison entre les éléments cités qui est possible d'après les données morphologiques. On a contrôlé pratiquement leur mécanisme d'action sur un modèle adéquat et constaté ainsi que l'action de la contraction musculaire sur la tension de la paroi étudiée sur une aorte survivante peut être expliquée de cette façon.

Schrifttum

1 Bader, H. u. E. Kapal, Zschr. Biol. **109** (1957): 250 — 2 Benninghoff, A., Handb. d. mikr. Anat. **IV**, **1** (1930): 66 — 3 Wezler, K. u. A. Böger, Erg. Physiol. **41** (1939): 298 — 4 Wezler, K. u. F. Schlüter, Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Abhandlungen der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse Mainz Nr. 8 (1953): 414

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmittelungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmittelungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schriftumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schriftumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

medizin und städtebau

EIN HANDBUCH FÜR GESUNDHEITLICHEN STÄDTEBAU

In 2 Bänden

Herausgegeben von PROF. DR. MED. PAUL VOGLER,
Berlin und PROF. ERICH KÜHN, Aachen,

unter Mitwirkung zahlreicher Fachgelehrter des In- und
Auslandes

Mit 520 Abbildungen. 1427 Seiten. 1957.
Ganzleinen DM 190.—

Dieses Handbuch verbindet erstmals Medizin und Städtebau miteinander. Es unterrichtet den Mediziner über den Städtebau und den Stadtplaner über die Medizin soweit, wie es für beide Fachgebiete erforderlich ist.



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

BERGER

Mikrobiologie

der Mundhöhle für Zahnärzte und Studenten

Von Dr. med. ULRICH BERGER Leiter des Bakteriologischen Laboratoriums der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Hamburg.

Mit 83 Abbildungen, 266 Seiten, 1955, Ganzleinen DM 27.--



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN